

Université de Montréal

**Les bases cognitives et cérébrales du traitement sémantique des
personnes célèbres : étude chez le jeune adulte et la personne âgée
saine, atteinte de TCL, ou de dépression**

Par

Julie Brunet

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de doctorat

En Psychologie – recherche et intervention

option Neuropsychologie clinique

Juin 2014

© Julie Brunet 2014

Résumé

Les connaissances que nous avons sur les personnes familières et célèbres représentent un des grands domaines de la mémoire sémantique. Elles ont une valeur sociale importante puisqu'elles nous permettent de reconnaître et d'identifier les personnes que nous connaissons et de les distinguer de personnes que nous ne connaissons pas. La présente thèse comporte deux volets : le premier volet porte sur l'étude des substrats cérébraux du traitement sémantique sur les personnes célèbres chez le jeune adulte, alors que le deuxième volet porte sur l'étude des connaissances sémantiques sur les personnes célèbres chez la personne âgée sans troubles cognitifs, atteinte d'un Trouble cognitif léger de type amnésique (TCLa), d'un Trouble cognitif léger de type amnésique avec symptômes dépressifs (TCLa-D) ou de dépression tardive. Plus précisément, ce dernier volet étudie la relation entre les troubles sémantiques et la présence de symptômes dépressifs.

Le premier volet a donc pour objectif d'explorer en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) les substrats cérébraux sous-tendant le traitement sémantique de visages célèbres comparé au traitement perceptif (Article 1). Le rôle des régions temporales postérieures (occipito-temporales) dans le traitement perceptif des visages est aujourd'hui bien établi. Les lobes temporaux antérieurs (LTA) semblent avoir un rôle particulièrement important dans l'identification des visages familiers et connus, mais le rôle précis de cette région dans le traitement sémantique des visages connus demeure encore mal compris. Le premier article met ainsi en lumière les régions corticales impliquées dans le processus de reconnaissance de visages, soit du traitement perceptif au traitement sémantique qui nous permet d'identifier et de retrouver des informations biographiques sur le visage qui

nous est présenté. Les présents résultats appuient le modèle proposé par Haxby et collègues (2000) selon lequel la région des lobes temporaux antérieurs (LTA) soit associée au traitement sémantique des visages de personnes célèbres.

Quant au deuxième volet, il a pour objectif d'étudier au niveau comportemental l'intégrité des connaissances sémantiques biographiques spécifiques et générales chez des personnes âgées sans troubles cognitifs, atteinte d'un TCLa ou d'un TCLa avec symptômes dépressifs (TCLa-D) ou de dépression tardive. (Article 2). La dépression a été jugée comme étant un facteur interdépendant pouvant jouer un rôle dans la variabilité de la présentation clinique des individus TCLa. En effet, il semble que la présence de symptômes dépressifs influence le profil cognitif des individus TCLa, surtout en ce qui à trait aux fonctions exécutives et à la mémoire épisodique. Cependant, aucune étude n'a à ce jour étudié l'impact des symptômes dépressifs sur la mémoire sémantique des personnes célèbres chez les individus TCLa. Les présents résultats indiquent que les individus TCLa montrent des déficits pour le traitement sémantique des personnes célèbres, et que ces déficits sont modulés par la présence d'une symptomatologie dépressive. La dépression à elle seule ne peut toutefois engendrer des déficits sémantiques puisque le groupe ayant une dépression tardive n'a démontré aucune atteinte de la mémoire sémantique. Les implications théoriques et cliniques de ces résultats seront discutées, ainsi que les limites et perspectives futures.

Mots-clés : mémoire sémantique, traitement des visages, lobe temporal antérieur, IRMf, trouble cognitif léger, dépression.

Abstract

The knowledge that we have on familiar and famous people represents one of the most important areas of semantic memory. They have an important social value because they allow us to recognize and identify people we know and distinguish them from people we do not know. This thesis consists of two parts: the first part focuses on the study of the cerebral substrates of semantic processing of famous people in young adults, while the second part focuses on the study of the semantic knowledge about famous people in elderly person without cognitive impairment, with amnesic Mild cognitive impairment (aMCI), with amnesic Mild cognitive impairment and depressive symptoms (aMCI-D) or with late-life depression (LLD). More specifically, this last part discusses the relationship between semantic disorders and the presence of depressive symptoms.

Thus, the first part aims to explore in functional magnetic resonance imaging (fMRI) brain substrates underlying semantic processing of famous faces compared to perceptual processing (Article 1). The role of the posterior temporal regions (occipito-temporal) in the perceptual processing of faces is now well established. The anterior temporal lobes (ATL) seem to have a particularly important role in the identification of known and familiar faces, but the precise role of this region in semantic processing of familiar faces remains poorly understood. The first article highlights the cortical regions involved in the process of recognition of faces, from perceptual processing to semantic processing that allows us to identify and retrieve biographical information on the face that is presented to us. The results of this study support the model proposed by Haxby and colleagues (2000) in which the region of the ATL is associated with the semantic processing of faces of famous people.

As for the second part, it aims to investigate at behavioral level the integrity of specific and general biographical semantic knowledge in aMCI individuals, in aMCI individuals with depressive symptoms (aMCI-D) and in individuals with LLD (Article 2). Depression is considered as an interdependent factor that may play a role in the variability of the clinical presentation of elderly with aMCI. Indeed, it appears that the presence of depressive symptoms influences the cognitive profile of aMCI individuals, especially for executive function and episodic memory. However, no study has investigated the impact of depressive symptoms on the semantic memory of famous people in aMCI individuals. The present results indicate that aMCI individuals show deficits for semantic processing of famous people, and that these deficits are modulated by the presence of depressive symptoms. Depression alone can not, however, lead to semantic deficits since the group with LLD showed no impairment of semantic memory. The theoretical and clinical implications of these findings are discussed, as well as limitations and future prospects.

Keywords: semantic memory, face processing, anterior temporal lobe, fMRI, mild cognitive impairment, depression.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Listes des abréviations.....	x
Remerciements.....	xii
Introduction.....	1
Chapitre 1: Contexte théorique.....	4
<u>1. La mémoire sémantique.....</u>	<u>5</u>
1.1. Les connaissances sémantiques sur les personnes connues.....	6
1.2. Modèles théoriques du traitement et de la reconnaissance des personnes connues.....	11
1.3. Organisation cérébrale générale de la mémoire sémantique.....	14
1.4. L'organisation cérébrale du traitement des personnes célèbres : apports de la neuroimagerie fonctionnelle.....	18
1.4.1 Les aspects perceptifs du traitement des visages.....	18
1.4.2 Les aspects sémantiques du traitement des visages.....	21
1.5. Les syndromes touchant la reconnaissance des personnes connues : apports de la neuropsychologie clinique.....	25
1.5.1 La prosopagnosie.....	25
1.5.2 L'agnosie sémantique des personnes.....	27
<u>2. La mémoire sémantique et le vieillissement.....</u>	<u>29</u>
2.1 Le Trouble cognitif léger : définition.....	30
2.2 Les troubles sémantiques dans le vieillissement normal et dans le TCL.....	31
2.3 La relation entre la symptomatologie dépressive et la cognition dans le vieillessement.....	34

2.3.1 Dépression et cognition dans le TCLa.....	34
2.3.2 Dépression et cognition dans la dépression tardive chez le sujet âgé.....	36
3. Position du problème, objectifs et structure de la thèse.....	38
3.1. Article 1 : Substrats neuronaux du traitement sémantique de visages célèbres mesurés en IRMf chez une population de jeunes adultes.....	39
3.2. Article 2 : Article 2 : La relation entre les déficits en mémoire sémantique et la symptomatologie dépressive dans le vieillissement normal, le Trouble cognitif léger et la dépression tardive	40
Chapitre 2 : Partie expérimentale.....	42
Article 1: An fMRI study of the neural correlates of perceptual and semantic aspects of face processing.....	43
Article 2: The relation between depressive symptoms and semantic memory in amnesic mild cognitive impairment and in late-life depression.....	75
Chapitre 3 : Discussion.....	107
3.1. Retour sur les objectifs de la thèse et résultats principaux.....	108
3.2. Article 1 : Substrats neuronaux du traitement sémantique de visages célèbres mesurés en IRMf chez une population de jeunes adultes.....	110
3.2.1 Résumé des études antérieures.....	110
3.2.2 Rappel des objectifs et hypothèses du premier article.....	112
3.2.3 Résumé et interprétation des résultats du premier article.....	113
3.2.3.i. Analyse de conjonction.....	113
3.2.3.ii. Comparaison directe des processus de traitement perceptif et sémantique.....	116
3.3. Article 2 : Article 2 : La relation entre les déficits en mémoire sémantique et la symptomatologie dépressive dans le vieillissement normal, le Trouble cognitif léger et la dépression tardive	117
3.3.1. Résumé des études antérieures.....	117
3.3.2. Rappel des objectifs et hypothèses du second article.....	119
3.3.3. Résumé et interprétation des résultats du second article.....	120
3.3.3.i La dépression et la mémoire sémantique.....	120
3.3.3.ii Les connaissances sur les personnes célèbres.....	123

3.4. Implications cliniques et théoriques de la thèse.....	124
3.5. Limites de la thèse et perspectives futures.....	125
3.5.1. Article 1 : Substrats neuronaux du traitement sémantique de visages célèbres mesurés en IRMf chez une population de jeunes adultes	126
3.5.2. Article 2 : La relation entre les déficits en mémoire sémantique et la symptomatologie dépressive dans le vieillissement normal, le Trouble cognitif léger et la dépression tardive	126
3.6. Conclusion.....	127
Bibliographie.....	129

Liste des tableaux

Chapitre 2 : Partie expérimentale

Article 1: An fMRI study of the neural correlates of perceptual and semantic aspects of face processing

Table 1. Reaction time and accuracy scores in performing the perceptual and semantic task.

Table 2. Areas of activation common to both famous and unknown faces reflecting perceptual and semantic processing (FF-FSF) \cap (UF-USF) (conjunction analysis) ($p < 0.05$ FWE corrected).

Table 3. Activation within the anterior temporal lobe (ATL) region when direct contrasts were applied (FF-FSF) - (UF-USF) ($p < 0.001$ uncorrected for multiple comparison).

Article 2: The relation between depressive symptoms and semantic memory in amnesic mild cognitive impairment and in late-life depression

Table 1. Characteristics of controls, LLD, aMCI and aMCI-D patients.

Liste des figures

Chapitre 1 : Contexte théorique

Figure 1. Exemple d'organisation des connaissances sémantiques des personnes connues.

Chapitre 2 : Partie expérimentale

Article 1: An fMRI study of the neural correlates of perceptual and semantic aspects of face processing

Figure 1. Experimental design.

Figure 2. Pattern of activation in the conjunction analysis $(FF - FSF) \cap (UF - USF)$.

Figure 3. Patterns of activation in the $(FF - FSF) - (UF - USF)$ contrast.

Article 2: The relation between depressive symptoms and semantic memory in amnesic mild cognitive impairment and in late-life depression

Figure 1. Semantic performance accuracy for each group.

Liste des abréviations

Abréviations utilisées en français

DS : Démence sémantique

DTA : Démence de type Alzheimer

HD : Hémisphère droit

HG : Hémisphère gauche

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LTA : Lobe temporal antérieur

MS : Mémoire sémantique

TCLa : Trouble cognitif léger de type amnésique

TCLna : Trouble cognitif léger de type non-amnésique

TCLa-D : Trouble cognitif léger de type amnésique avec symptômes dépressifs

Abréviations utilisées en anglais

aMCI: Amnestic mild cognitive impairment

aMCI-D: Amnestic mild cognitive impairment with depressive symptoms

ATL : Anterior temporal lobe

AD: Alzheimer's disease

FFA: Fusiform face area

fMRI: Functional magnetic resonance imaging

LH: Left-hemisphere

LLD: Late-life depression

LR: Right-hemisphere

OFA: Occipital face area

SD : Semantic dementia

SM : Semantic memory

À Sébastien

Remerciements

Je souhaiterais tout d'abord remercier mon superviseur de thèse, Dr Sven Joubert pour son aide et soutien apportés tout au long de mon doctorat. Il m'a appris à travailler avec rigueur et m'a grandement guidé à travers les différentes étapes de mon parcours. Ses grandes qualités humaines ont été fort appréciées, il m'a vigoureusement soutenue et encouragée au fil des ans et m'a démontré une écoute et une empathie exceptionnelles lors de moments plus difficiles. Dr Joubert m'a sans aucun doute transmis sa grande passion pour la neuropsychologie.

Ce travail n'aurait pu être accompli sans l'aide de mes principaux collaborateurs. Je remercie tout d'abord Dre Simona Brambati, qui a été présente tout au long de mon projet de thèse et qui m'a été d'une aide très précieuse. Ses judicieux conseils et ses connaissances hors pair en neuroimagerie ont été grandement appréciés. Aussi, je remercie Dr Carol Hudon pour son aide et connaissances sans égal concernant la dépression chez les aînés. Je remercie également Delphine Gandini et Pierre Orban pour leur aide concernant mes analyses en imagerie. Finalement, je tiens bien sûr à remercier tous les participants à mes différentes études, sans quoi cette thèse n'existerait pas.

Ma gratitude va également à mes amis qui m'ont soutenue durant toutes ces années. Je pense d'abord à ma collègue Audrey-Anne Éthier, qui est devenue une amie très chère au fil du temps. Nous avons passé tellement d'heures ensemble à travailler, étudier, rédiger et discuter, mais aussi à se soutenir et à se motiver. Mon parcours au doctorat n'aurait pas été le même sans elle. J'ai également une chaleureuse pensée pour mes collègues Catherine Éthier-Majcher, Rose-Marie Perreault, Marjolaine Lafortune, Andrée-Anne Simard-Meilleur, Andréane McNally-Gagnon, Naddley Désiré, Mariève Corbeil, Noémie Hébert, Jacinthe

Lacombe, Jessica Pineault, et tant d'autres encore. Je n'oublie pas non plus le soutien de mes amis de longues dates qui ont su rester présents tout au long de mes longues années d'études universitaires, particulièrement celui de Naomi Lacaille, Cynthia Phaneuf, Isabelle Cloutier, Marylène Bourgeois, Julie Amyot, et Benoit Tousignant.

Finalement, je dois en premier cette thèse à Sébastien, mon époux. Son amour, son support et sa compréhension inconditionnels à chaque minute de cette aventure m'ont fourni l'énergie, la confiance et le courage nécessaires à ne pas abandonner et à passer au travers de ce long périple. Enfin, je suis reconnaissante pour le soutien et l'amour de ma famille et de ma belle-famille, particulièrement à mon père pour m'avoir appris à aimer passionnément mon travail, à travailler avec rigueur sans compter les heures, à avoir à cœur le bien-être des autres, et surtout, à se dépasser soi-même et toujours croire en ses rêves. Rien n'est impossible.

Introduction

La mémoire sémantique représente l'un des grands systèmes de mémoire. Elle représente l'ensemble des connaissances sur le monde extérieur que nous avons acquises tout au long de la vie telles que les connaissances sur les objets, les personnes et les lieux, ainsi que les connaissances linguistiques, culturelles, historiques et scientifiques. Les connaissances que nous avons sur les personnes familières et célèbres représentent également un des domaines importants de la mémoire sémantique. Elles ont une valeur sociale adaptative puisqu'elles nous permettent de reconnaître et d'identifier les personnes que nous connaissons, de leur attribuer des intentions et de les distinguer de personnes que nous ne connaissons pas. De plus, les personnes célèbres exercent sur nous une importante fascination. Sans même les connaître personnellement, nous nous sentons liés à elles et connaissons de nombreuses informations personnelles à leur sujet, telles que la ville dans laquelle elles demeurent, avec qui elles forment un couple, ou encore le nom qu'elles ont donné à leurs enfants ou animaux. Robert Sapolsky (2013) explique la grande fascination que nous avons envers les célébrités en raison de l'attachement profond que nous leur portons et du statut hiérarchique élevé que nous leur conférons dans la société. Ainsi, les connaissances que nous avons sur les personnes familières et célèbres ont une grande valeur sociale et représentent une part importante de l'ensemble des connaissances que nous accumulons au cours de la vie. Les processus cognitifs et cérébraux qui permettent la reconnaissance et l'identification des personnes familières et connues représentent un sujet d'étude particulièrement intéressant à explorer.

L'objectif général de la présente thèse est par conséquent d'étudier l'organisation des connaissances sémantiques sur les personnes célèbres chez le jeune adulte et chez la personne âgée présentant différentes trajectoires de vieillissement. La présente thèse est composée de

deux articles scientifiques. L'objectif du premier article était de mener une étude sur les bases cérébrales du traitement sémantique des personnes célèbres, en menant une étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) auprès d'un groupe de jeunes participants adultes. Plus spécifiquement, l'objectif était d'étudier les régions cérébrales qui sont impliquées dans les processus d'identification des personnes célèbres. Le but était de mieux différencier le rôle de certaines régions cérébrales dans les aspects perceptifs et sémantiques du traitement des visages.

L'objectif du deuxième article était d'étudier le traitement sémantique des personnes célèbres chez des participants âgés en bonne santé, présentant un Trouble cognitif léger (TCL) avec ou sans symptôme dépressif, et ayant reçu un diagnostic de dépression tardive. Les objectifs de cette étude étaient : 1) de déterminer si la mémoire sémantique des personnes célèbres était altérée chez les participants âgés TCL, relativement à ceux en bonne santé, et 2) de déterminer si la présence d'une symptomatologie dépressive amplifiait les déficits sémantiques chez les participants TCL. Plus précisément, l'objectif de cette étude était de documenter sur le plan cognitif la nature du déclin sémantique dans le vieillissement normal et pathologique et de mieux comprendre la relation entre le traitement sémantique et la présence d'une symptomatologie dépressive dans le vieillissement pathologique.

Dans l'introduction de cette thèse, nous définirons la mémoire sémantique et nous décrirons comment les connaissances sémantiques sur les personnes célèbres sont organisées tant sur le plan cognitif que cérébral. Les modèles théoriques de la reconnaissance des visages seront décrits. Un état des lieux sur les bases cérébrales du traitement sémantique des personnes célèbres sera alors dressé, tant sur le plan de la neuroimagerie que sur le plan de la neuropsychologie clinique. Nous décrirons les différentes pathologies neurologiques pouvant

causer des troubles de la reconnaissance des visages et des personnes et la contribution de ces pathologies cérébrales à notre compréhension des bases cognitives et cérébrales de la reconnaissance des personnes sera discutée. Plus spécifiquement, nous ferons un état des lieux sur les études ayant exploré la nature de la détérioration sémantique dans deux conditions associées au vieillissement pathologique : le TCL et la dépression. Nous discuterons de la relation entre la symptomatologie dépressive et le fonctionnement cognitif, avec une emphase particulière sur la mémoire sémantique. Enfin, nous décrirons les objectifs et hypothèses spécifiques de la thèse, en relation avec le contexte théorique.

Chapitre 1 : Contexte théorique

1. La mémoire sémantique

C'est en 1972 qu'Endel Tulving a pour la première fois distingué la mémoire sémantique de la mémoire épisodique (Tulving, 1972). Bien que ces deux systèmes de mémoire appartiennent à la mémoire déclarative (explicite), elles diffèrent sur les plans de leur contenu et de leur mode de fonctionnement. Ainsi, la mémoire épisodique serait un type de mémoire spécifique à l'individu, dont les éléments se situeraient dans un contexte spatial et temporel précis, et qui permettrait de revivre une situation avec les émotions, perception et sentiments du moment vécu. La mémoire épisodique impliquerait ainsi un sentiment conscient d'événements concrets passés et elle est considérée comme étant une mémoire personnelle et autobiographique, en ce sens qu'elle fait référence à l'individu, soit en tant qu'acteur, soit en tant qu'observateur des événements mémorisés. Ces souvenirs seraient organisés en fonction de leurs relations temporelles et contextuelles avec d'autres événements. Par exemple, les souvenirs de la première rencontre d'un ami ou de notre dix-huitième anniversaire relèvent de la mémoire épisodique. Quant à la mémoire sémantique (MS), elle nous permettrait d'enregistrer différents types de concepts et son contenu serait plus abstrait et dépourvu de contexte. Elle est décrite comme un système mnésique permettant de stocker les connaissances générales sur le monde, sans lien avec un lieu où un temps précis, et partagées parmi plusieurs individus d'un même groupe culturel. La MS comprendrait ainsi l'ensemble des connaissances sur les objets de notre environnement, sur les personnes que nous connaissons, sur les lieux connus, ainsi que les connaissances linguistiques (constituée d'un répertoire structuré des connaissances qu'un individu possède sur les mots et de la signification de symboles verbaux), historiques, géographiques, scientifiques et culturelles que nous avons acquises tout au long de notre vie.

Elles constitueraient notre savoir, et l'expérience que nous avons de son contenu est de l'ordre du «je sais» (Jeannerod, 2002).

La majorité des études cliniques et en neuroimagerie supportent la théorie de Tulving selon laquelle il existe différents systèmes de mémoires distincts qui sont spécialisés dans le traitement d'informations spécifiques (sémantique, épisodique, autobiographique, etc.) (Cipolotti & Maguire, 2003; Manns et al., 2003; Nyberg et al., 1998). Toujours selon cette théorie, la mémoire épisodique et sémantique seraient séparées anatomiquement et recruteraient différents réseaux neuronaux qui fonctionneraient de façon indépendante, mais interagiraient tout de même entre elles. Cependant, tous ne sont pas de cet avis. Baddley (1984) mentionne que ce n'est pas parce qu'il y a différentes définitions de concepts cognitifs pour la mémoire sémantique et épisodique que cela signifie obligatoirement qu'il existe deux types de mémoire distincts qui sont séparés au niveau anatomique. Plusieurs études en neuroimagerie démontrent effectivement un chevauchement des régions corticales impliquées dans la mémoire épisodique et sémantique (Duncan & Owen, 2000; Rajah & McIntosh, 2005). De plus, les différents types de mémoires ne signifient pas nécessairement qu'ils sont complètement indépendants l'un de l'autre. En effet, parce que l'ensemble de la mémoire est acquis par expérience, il est possible qu'il y ait un seul système de mémoire unitaire. Les souvenirs acquis grâce à ce système peuvent être soit très contextualisés dans le temps, l'espace et l'émotion, ou décontextualisés parmi ces dimensions. Ainsi, la mémoire épisodique et sémantique pourraient refléter les deux points opposés de ce continuum contextuel de la mémoire et se retrouveraient dans un système de mémoire qui serait en fait unitaire (Squire and Zola, 1998; Rajah & McIntosh, 2005).

Nos connaissances sur l'architecture fonctionnelle de la MS ont été très influencées par l'avènement de la neuropsychologie clinique dans les années 1970. En effet, de nombreuses études de cas de patients ayant des pertes de connaissances touchant certaines catégories sémantiques spécifiques (notamment les fruits, légumes, animaux) ont contribué à développer les modèles théoriques de la MS (Warrington, 1975; Warrington et Shallice, 1984). Par exemple, Warrington (1975, 1984) a démontré, chez des patients atteints de troubles sémantiques, d'une part l'atteinte disproportionnée de certaines catégories sémantiques (e.g. fruits, légumes, animaux), et d'autre part l'atteinte des traits sémantiques plus fins qui précède celle des traits plus généraux. Par exemple, relativement au concept *canari*, les attributs subordonnés *jaune*, *petit* et *animal domestique* étaient plus touchés que les attributs superordonnés *vivant*, *animal* et *oiseau*. Ainsi, par l'analyse d'études de cas de patients atteints de différentes lésions cérébrales, la littérature issue de la neuropsychologie clinique a permis de mettre en lumière des dissociations ainsi que la mise en évidence d'atteintes sémantiques spécifiques, contribuant ainsi à mieux comprendre sur le plan cognitif l'organisation de la MS.

1.1 Les connaissances sémantiques sur les personnes connues

Au cours des vingt dernières années, les connaissances sémantiques sur plusieurs catégories de connaissances ont été étudiées, autant d'un point de vue neuropsychologique (i.e. atteintes sélectives de certaines catégories, dissociations ou doubles dissociations) que d'un point de vue neuroanatomique (i.e. substrats cérébraux des connaissances sur certaines catégories de concepts). C'est le cas notamment des objets (Campanella, et al., 2013; Morady et Humphreys, 2009), des entités biologiques et non-biologiques (Warrington et Shallice, 1984), des noms communs (Martin et Chao, 2001), des lieux géographiques (della Rocchetta et

Cipolotti 2004; Ward, et al., 2000), des noms de marques commerciales populaires (Crutch et Warrington 2004), des monuments célèbres (Aguirre, et al., 1998; Gorno-Tempini et Price 2001), ou encore des personnes célèbres (Damasio, et al., 1996; Snowden, et al., 2004). L'étude de ces différents domaines résulte notamment d'études neuropsychologiques de cas de patients ayant des atteintes sélectives de certains de ces domaines, ou de dissociations entre certains de ces domaines de connaissances. C'est le cas notamment des entités biologiques (e.g., animaux, fruits et légumes) qui ont été à maintes reprises rapportées comme étant touchées de façon disproportionnée relativement aux objets fabriqués par l'homme (e.g. outils, habits, moyens de transport) (Blundo, et al., 2006; Capitani, et al., 2003; Caramazza et Shelton, 1998 ; Gainotti, 2000; Hart, et al., 1985; Hart et Gordon, 1992; Samson et Pillon, 2003; Warrington et Shallice, 1984). Des atteintes spécifiques pour les personnes connues ont également été rapportées à plusieurs reprises (Busigny, et al., 2009; Evans, et al., 1995 ; Gainotti, et al., 2003; Joubert, et al., 2006; Neuner et Schweinberger, 2000). À l'inverse, une préservation des connaissances sur les personnes a également été rapportée, en dépit d'une atteinte marquée des connaissances pour d'autres catégories sémantiques (Lyons, et al., 2006; Kay et Hanley, 2002; Thompson, et al., 2004).

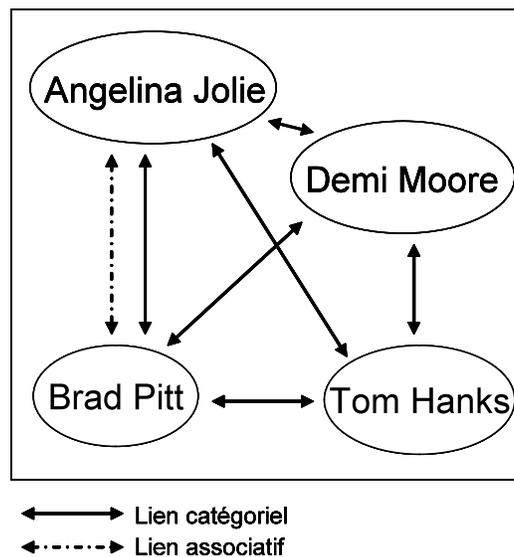
Le traitement sémantique des personnes célèbres revêt un intérêt particulier. Dans un premier temps, ces personnes exercent sur nous une grande attraction et fascination. Nous leur portons un attachement profond et, sans même les connaître personnellement, nous nous sentons liés à elles et connaissons de nombreuses informations personnelles à leur sujet. Nous accumulons ainsi de nombreuses informations sémantiques les concernant, tant sur le plan de leurs réalisations que de leur statut dans la société (Sapolsky, 2013). De plus, sur le plan de l'organisation sémantique, les personnes célèbres représentent au même titre que les

monuments ou les lieux célèbres des entités conceptuelles que l'on peut qualifier d'« uniques» puisqu'il n'en existe qu'un seul « exemplaire » (e.g. il n'existe qu'une seule Marilyn Monroe). Les personnes célèbres sont donc des entités avec des associations conceptuelles et lexicales uniques (Damasio, et al. 1996; Gorno-Tempini et Price, 2001). Les personnes familières (proches, amis et connaissances) font aussi partie du répertoire des personnes connues, cependant les personnes célèbres ont l'avantage notoire d'être connues par un même groupe culturel et par conséquent les connaissances sur ces personnes peuvent être évaluées de manière standardisée parmi un même groupe d'individus en se basant sur des données normatives de référence. Toutefois, la reconnaissance de personnes familières connues personnellement impliquerait différents processus cognitifs comparés à la reconnaissance de personnes célèbres. En effet, il semblerait que les parties dorsales et ventrales de la région temporo-pariétale et les parties rostrales et caudales du cortex médian postérieur seraient autant associées aux personnes familières connues personnellement qu'aux célébrités, mais à des degrés d'activation différents (Sugiura et al., 2008). Ainsi, selon ces auteurs, la partie dorsale serait autant reliée à la reconnaissance de personnes familières connues personnellement que de personnes célèbres, alors que la partie ventrale de la région temporo-pariétale serait davantage reliée à la reconnaissance de personnes familières connues personnellement. Ils font également un lien entre l'implication de la partie dorsale de la région temporo-pariétale latérale lors de la récupération d'informations sémantiques concernant des personnes connues (célèbres ou personnellement familières), et de la partie ventrale lors de la récupération en mémoire épisodique de connaissances biographiques acquises lors d'interactions avec la personne qui nous est familière personnellement.

Outre le fait que les connaissances sur les personnes connues puissent être atteintes de manière sélective (e.g. Neuner et Schweinberger, 2000), le traitement sémantique des personnes connues pourrait avoir une organisation cognitive qui lui est propre. Contrairement aux entités biologiques et non-biologiques dont l'organisation cognitive est structurée de manière hiérarchique ou « catégorielle » (Collins et Quillian, 1969; Warrington, 1975; 1984), allant des concepts les plus généraux aux plus spécifiques, les connaissances sur les personnes pourraient être organisées à la fois de manière « catégorielle » et « associative » (pour une revue de littérature, voir Weise, 2011).

Dans un premier temps, l'organisation des connaissances sémantiques sur les personnes connues serait organisée de façon catégorielle. En effet, des personnes célèbres ayant par exemple la même profession seraient reliées au même nœud sémantique, sans pour autant être associées l'une à l'autre. Par exemple, Demi Moore et Tom Hanks seraient tous les deux reliés au nœud sémantique «acteurs», mais ne seraient pas associés entre eux (n'ont aucun autre lien en commun) (voir Figure 1, ligne pleine).

Figure 1. Exemple d'organisation des connaissances sémantiques des personnes connues



Dans un deuxième temps, il a été proposé que les connaissances sémantiques des personnes connues soient aussi organisées de façon associative. Selon cette hypothèse, les personnes célèbres doivent être fortement associées pour être reliées au même nœud sémantique, sans nécessairement appartenir à la même catégorie sémantique. Par exemple, le prince Charles et la princesse Diana seraient tous les deux reliés au nœud sémantique «famille royale», de type associatif, puisqu'ils ont été mari et femme. Il y a également possibilité d'avoir une organisation mixte, soit catégorielle et associative en même temps. Par exemple, Angelina Jolie et Brad Pitt appartiennent tous deux à la même catégorie sémantique «acteurs» en plus d'être fortement associés en tant que mari et femme, ont 6 enfants, ont une maison dans le sud de la France, etc. (voir Figure 1, ligne pointillée).

Une technique expérimentale souvent utilisée pour examiner l'accès implicite au système sémantique est le paradigme d'amorçage sémantique. Ce type de paradigme permet notamment d'étudier la nature des liens sémantiques propres à une catégorie conceptuelle. L'amorçage sémantique de personnes connues consiste à présenter successivement une paire de visages connus (ou de noms connus), et le participant doit décider si le deuxième visage présenté (la cible) est familier. Par exemple, lorsque le visage d'Angelina Jolie est présenté en tant que cible suite au visage de Brad Pitt, le participant doit répondre rapidement si le visage est célèbre ou pas. Les protocoles d'amorçage sémantique utilisés dans les différentes études étaient soit de type associatif (i.e. l'amorce et la cible sont liés par un lien associatif, par exemple Barack et Michelle Obama sont associés en tant que mari et femme), soit de type catégoriel (i.e. l'amorce et la cible sont liés par un lien catégoriel, par exemple Angelina Jolie et Tom Hanks sont tous deux des acteurs mais qui ne sont pas associés et n'ont pas de liens

communs), soit mixte (l'amorce et la cible sont liés autant par des liens associatifs que catégoriels, par exemple Angelina Jolie et Brad Pitt appartiennent tous deux à la catégorie des acteurs et sont également associés en tant que mari et femme). Quelques études ont démontré des effets d'amorçage catégoriel dans une tâche de décision de familiarité (Brennen et Bruce, 1991; Carson et Burton, 2001; Stone, 2008; Weise et Schweinberger, 2008). Toutefois, lorsqu'un paradigme d'amorçage mixte était utilisé, certaines études n'ont pas retrouvé un tel effet d'amorçage catégoriel, mais en revanche ont obtenu un effet d'amorçage associatif (Barry, et al., 1998; Young, et al., 1994). En somme, l'effet d'amorçage sémantique le plus robuste en évaluant les connaissances sur les personnes connues semble être obtenu lorsque des liens associatifs sont utilisés plutôt que des liens catégoriels (McNeill et Burton, 2002; Schweinberger, 1996). De plus, il est suggéré que la présence d'un effet d'amorçage important pour un lien associatif pourrait réduire ou même supprimer l'effet d'amorçage pour un lien catégoriel plus faible (Stone, 2008). Ainsi, les connaissances sémantiques sur les personnes célèbres semblent dépendre autant d'une organisation associative que catégorielle, bien que les liens de nature associative semblent avoir une influence plus marquée.

1.2 Modèles théoriques du traitement et de la reconnaissance des personnes connues

Plusieurs modèles théoriques ont été proposés afin d'expliquer comment les visages de personnes connues sont traités, identifiés et deviennent finalement générateurs d'informations sémantiques biographiques. Le premier modèle théorique est le modèle sériel proposé par Bruce et Young (1986), qui représente encore aujourd'hui un modèle très influent sur le plan théorique et empirique. Ce modèle suppose dans un premier temps une *analyse perceptive du visage* de niveau élémentaire qui est effectuée en deux étapes : 1) d'une part par le traitement

des caractéristiques physiques du visage, 2) d'autre part par une analyse des traits faciaux. Ceci permet de générer un percept du visage basé sur les traits spécifiques, mais aussi sur la configuration globale du visage et les différents rapports spatiaux entre les différents éléments du visage (yeux, nez, bouche). Par la suite, une fois que l'encodage structurel est effectué, le percept du visage est alors mis en relation avec les *représentations des visages connus* stockées en mémoire à long terme, appelées les «Unités de Reconnaissance Faciale spécifiques» (URFs), suivi ensuite de l'activation d'unités nommées «Nœuds sur l'Identité de la Personne» (NIP) qui contiennent toute les informations de nature biographique concernant un individu. Cette dernière étape concerne donc l'étape du traitement sémantique. Selon ce modèle, il existerait une URF et un NIP pour chaque personne familière. Le sentiment de familiarité serait associé aux URF (est-ce que ce visage m'est familier ?), alors que l'étape d'identification et de récupération des informations sémantiques indispensables pour permettre l'identification d'une personne serait associée au NIP. Ainsi, selon ce modèle, il serait possible de reconnaître un visage familier (par l'URF) sans nécessairement l'identifier (par le NIP), c'est-à-dire avoir un sentiment de familiarité sans pouvoir nécessairement identifier quelqu'un. Enfin, lors de la dernière étape de traitement, le visage peut être nommé suite à l'accès aux informations biographiques sur la personne.

Un deuxième type de modèle théorique alternatif est celui proposé par Burton et Bruce (1992, 1993), puis modifié par Young et Burton (1999). Ce modèle appelé «Interactive Activation and Competition model» (IAC) reprend le concept des URF et NIP du modèle précédent. Toutefois, les auteurs y rajoutent les «Unités de Reconnaissance des Noms» (URN). De plus, selon les auteurs, les NIP ne contiendraient pas d'informations sémantiques en tant que telles, mais seraient plutôt des nœuds d'entrée multi-modaux, activés par les différentes

modalités sensorielles (voix, noms, visages), qui permettraient l'accès à des «Unités d'Informations Sémantiques» (UIS) ou à des «Nœuds d'Informations Sémantiques» (NIS). Chaque NIP serait relié à plusieurs NIS et ces derniers ne seraient pas spécifiques à une seule personne. Par exemple, lorsque nous regardons une photo du Prince Charles, son NIP est activé, ce qui active par la suite le NIS contenant l'information sémantique «famille royale». Enfin, tous les NIP reliés à ce NIS «famille royale» se retrouvent également activés, dont le NIP de la Princesse Diana par exemple. De plus, selon ce modèle, le sentiment de familiarité ne serait plus associé aux URF, mais au niveau du NIP. Par ailleurs, les auteurs ne considèrent pas la recherche du nom d'une personne comme une étape ultérieure à l'activation des URF et NIP, comme le proposait le modèle précédent, mais représenterait un type d'unité sémantique au même titre que les autres. Une étape supplémentaire a également été rajoutée dans ce modèle plus récent, celle des «Unités de Reconnaissance des Mots» (URM). Ces unités comprennent tous les mots, soit des noms communs (e.g. chanteuse, française) connectés aux NIS et UIS et des noms propres (e.g. Édith Piaf, Dalida) connectés aux URN correspondantes. Dans ce modèle, plus une personne est connue, plus elle active d'UIS.

Un troisième modèle théorique a été proposé par Valentine, Brennen et Bredart (1996), semblable aux précédents, à la différence qu'une analyse des noms de personnes se fait parallèlement (au sein des URM) à celle des visages (au sein des URF). De plus, les NIP dans ce modèle sont des portes d'entrée vers le stock des connaissances générales (e.g. chanteuse, française) et des connaissances spécifiques (e.g. elle a chanté la vie en rose, elle a les cheveux brun). Les informations sémantiques sont ainsi divisées en domaines et l'accès aux connaissances spécifiques (e.g. Édith Piaf a chanté la vie en rose) n'est possible qu'après

l'accès aux connaissances sémantiques générales (e.g. Édith Piaf est une chanteuse). Dans ce modèle, plus une personne est connue, plus son nom est facile à retrouver.

Enfin, Joubert et collègues (2006) ont proposé, à partir du premier modèle de Bruce et Young (1986), un modèle multimodal de la reconnaissance des personnes familières, inspiré des modèles précédents mais étendu à d'autres modalités (voix et noms). Selon la première étape de ce modèle, suite à l'analyse sensorielle primaire, les stimuli faciaux (visages), vocaux (voix) et lexicaux (noms) seraient traités à un niveau *d'encodage structurel*. Ces stimuli activeraient alors leurs unités de reconnaissance respectives, qui correspondraient à des représentations modalité-spécifiques préexistantes et qui permettraient l'expression d'un sentiment de familiarité. La dernière étape consisterait à accéder aux informations sémantiques propres à la personne à partir des différentes modalités. L'accès aux connaissances sémantiques amodales permettrait ensuite de nommer et de fournir des informations explicites sur la personne. Ces trois voies parallèles dans ce modèle assureraient une coopération entre les différentes interactions multimodales.

1.3. Organisation cérébrale générale de la mémoire sémantique

Nous savons aujourd'hui que la MS se distingue de la mémoire épisodique tant sur le plan cognitif que neuroanatomique (Mishkin, et al., 1998; Vargha-Khadem, et al., 1997) et que nos connaissances conceptuelles dépendent d'un vaste réseau de structures cérébrales distribuées à travers le cortex, incluant le cortex préfrontal inférieur, les lobes pariétaux, les lobes temporaux postérieurs, ainsi que la région temporale antérieure (Martin et Chao, 2001; Whitney, et al., 2011). Bien que l'organisation cérébrale de la MS ait été beaucoup étudiée au cours des dernières années (Binder, et al., 2009; Gainotti, 2011; Martin, 2007; Patterson, et al.,

2007), il existe des conceptions différentes de son organisation cérébrale. C'est le cas par exemple de deux grands modèles neuroanatomiques de la MS, le «distributed-only view» et le «distributed-plus-hub view» (Patterson, et al., 2007). Selon le «distributed-only view», inspiré d'études lésionnelles ainsi que d'études en neuroimagerie, les représentations sémantiques sont intégrées dans un réseau neuronal largement distribué à travers le cerveau, composé de régions unimodales qui traitent les aspects visuels, auditifs, tactiles et autres caractéristiques sensorielles ou motrices qui sont activées en fonction des besoins de la tâche (Gainotti, 2000; 2006; 2011; Gainotti, et al., 2010). Le modèle «distributed-plus-hub view» suggère quant à lui que les attributs sémantiques sont également largement distribués à travers le cerveau, mais considère qu'il y aurait en outre des régions cérébrales qui intégreraient et permettraient de traiter l'information sémantique à un niveau amodal et abstrait (Patterson, et al., 2007). Ainsi, une fois les informations traitées dans les différentes régions sensorielles, il y aurait convergence de l'ensemble des informations sémantiques en provenance des différentes modalités dans une région précise, les lobes temporaux antérieurs (LTA). Ainsi, les LTA (ou pôles temporaux) permettraient de traiter et d'intégrer l'ensemble des informations sémantiques en provenance de nombreuses régions du cerveau en des représentations conceptuelles unifiées, complètes, amodales et abstraites. Les LTA permettraient donc de traiter différents concepts sémantiques par une analyse à un niveau amodal, permettant ainsi leur reconnaissance et leur identification indépendamment de la modalité dans laquelle ils ont été présentés (par exemple, le concept de « chien » peut être accédé autant par la vue que par le bruit du jappement ou encore son odeur caractéristique). Ce modèle neuroanatomique est largement inspiré du modèle pathologique de la démence sémantique (DS), une pathologie neurodégénérative se caractérisant par une atteinte parfois très sélective, du moins en début de

maladie, de la MS, associée à une atteinte sévère de la région des LTA (Hodges, et al., 1992). Les patients atteints de DS présentent en effet une atteinte sémantique qu'on pourrait qualifier de « centrale » puisqu'ils perdent littéralement le sens de nombreux concepts, voire de catégories entières de concepts (e.g. fruits, légumes, animaux), étant incapables de reconnaître ces concepts indépendamment de la modalité sensorielle dans laquelle ils les perçoivent. Ainsi, l'atteinte centrale de la MS dans cette pathologie a souvent été associée à l'atteinte sévère et largement prédominante des LTA, formant ainsi l'une des assises du modèle de Patterson et collègues (2007). Cette pathologie sera décrite plus en détail dans les chapitres subséquents. Par ailleurs, les LTA sont neuro-anatomiquement proches de l'amygdale, des structures limbiques et du cortex orbito-frontal, qui sont reconnus comme étant important dans le traitement des émotions (Adolphs et Spezio, 2006). Les LTA pourraient ainsi être bien adaptés pour analyser les associations entre les affects et les autres aspects des connaissances sémantiques de types sensoriels, moteurs et linguistiques plus neutres. En outre, les LTA sont directement adjacents à la partie antérieure du lobe temporal interne (médian), un système de mémoire qui est essentiel pour l'apprentissage rapide de nouvelles informations épisodiques. Comme la mémoire épisodique contribue à l'acquisition progressive de nouvelles connaissances conceptuelles, il est logique que les systèmes épisodique et sémantique se situent à proximité.

Par ailleurs, la cognition sémantique (que l'on peut définir comme étant notre capacité à utiliser nos connaissances sémantiques de façon efficace et précise dans une situation donnée) implique deux composantes principales du traitement de l'information, qui sont distinctes mais qui interagissent néanmoins entre elles (Jefferies et Lambon Ralph, 2006 ; Jefferies, et al., 2008 ; Pobric, et al., 2007). La première composante concerne le stockage de

l'information sémantique. Ces informations contiennent les représentations sémantiques amodales qui sont formées à travers le filtrage d'informations provenant de diverses aires associatives corticales (Damasio, et al., 2004). La deuxième composante concerne les mécanismes exécutifs propres au traitement sémantique. Ceux-ci dirigent l'activation sémantique de telle manière que l'information récupérée est appropriée et adaptée pour une tâche ou un contexte donné et pour la résolution d'une tâche (ce qu'on appelle aussi le contrôle de l'information sémantique) (Whitney, et al., 2011). Ainsi, non seulement la cognition sémantique nous permet d'accéder aux connaissances sémantiques stockées en mémoire, mais nous permet également de manipuler ces informations de façon à récupérer et utiliser les aspects essentiels selon un contexte donné et inhiber les informations non-pertinentes. Puisque nous accumulons de nombreuses connaissances au cours de notre vie, seuls certains aspects particuliers de nos connaissances se révèlent utiles dans une situation donnée ou dans un contexte particulier, nous permettant ainsi d'éviter d'activer l'ensemble de nos connaissances, tout en sélectionnant les informations les plus pertinentes.

Dans le prolongement du modèle de Patterson et collègues (2007), des études récentes en neuroimagerie fonctionnelle et des études de patients atteints de lésions cérébrales suggèrent que ces deux processus de base de la cognition sémantique sont soutenus par des régions corticales distinctes. Ainsi, les LTA (décrits précédemment) sont considérés comme étant essentiels au stockage des informations sémantiques et à leur traitement à un niveau central et amodal (Binney, et al., 2010; Jefferies, et al., 2009; Patterson, et al., 2007; Pobric, et al., 2010; Rogers, et al., 2004), alors que le cortex préfrontal inférieur aurait un rôle important dans la récupération des informations sémantiques, notamment via des signaux «top-down» avec le cortex temporal (Badre, et al., 2005; Bookheimer, 2002; Thompson-Schill, et al., 1997;

Wagner, et al., 2001). De plus, d'autres études suggèrent que le cortex préfrontal inférieur aurait un rôle important dans les mécanismes exécutifs du traitement sémantique, notamment dans la récupération, la sélection, la manipulation et l'inhibition des informations de nature sémantique (Jefferies, 2013; Whitney, et al., 2011; 2012). Au même titre que cette région, le carrefour postérieur gauche (notamment la partie postérieure du gyrus temporal médian mais aussi le lobe pariétal inférieur) aurait aussi un rôle important dans les processus exécutifs du traitement sémantique (Brass, et al., 2005; Noonan, et al., 2010). En dépit de leur implication dans les aspects exécutifs du traitement sémantique, les rôles précis du cortex préfrontal inférieur et de la jonction temporo-pariétale gauche ne sont pas clairement distingués à ce jour.

1.4. L'organisation cérébrale du traitement des personnes célèbres : apports de la neuroimagerie fonctionnelle

1.4.1 Les aspects perceptifs du traitement des visages

Depuis vingt ans, un nombre important d'études en imagerie cérébrale ont permis de mettre en évidence un réseau complexe de structures cérébrales impliquées dans la reconnaissance des visages. Le cœur de ce réseau comprend notamment trois régions clés impliquées dans le traitement perceptif des visages, distribuées bilatéralement dans le cortex visuel extrastrié occipito-temporal : 1) le gyrus fusiforme latéral, qui comprend le «fusiform face area» (FFA) (Hoffman et Haxby, 2000; Kanwisher, et al., 1997; Sergent, et al., 1992), 2) le gyrus occipital inférieur, qui comprend l'«occipital face area» (OFA) (Gauthier, et al., 2000a) , et 3) le sillon temporal supérieur postérieur (STSp) (Haxby, et al., 1999; Puce, et al., 1998). Ces trois régions formeraient ainsi un réseau neuronal pour la perception des visages qui produirait des afférences à d'autres régions corticales reliées, permettant notamment la récupération

ultérieure d'informations sémantiques sur une personne connue, accédant ainsi à son identification. Bien que le traitement perceptif des visages provoque typiquement une activité cérébrale bilatérale dans les régions cérébrales décrites ci-dessus, plusieurs études en imagerie ont rapporté une plus grande activation dans l'hémisphère droit (HD) (Chao, et al., 1999; Halgren, et al., 1999; Haxby, et al., 1999; 2001; Ishai, et al., 2005; Kanwisher, et al., 1997; McCarthy, et al., 1997; Rossion, et al., 2000; Sergent, et al., 1992).

Ces trois régions d'intérêt semblent être impliquées dans des aspects relativement distincts de la perception des visages. Ainsi, le FFA est une région corticale qui répond préférentiellement aux visages comparés à d'autres types de stimuli (par exemple des objets), et a été associé à la catégorisation globale du visage ainsi qu'à la perception holistique individuelle (Haxby, et al., 2000; Hoffman et Haxby, 2000; Schiltz, et al., 2010; Sergent, et al., 1992). Plusieurs études ont démontré également que le gyrus fusiforme droit et gauche sont tous les deux impliqués dans le traitement des visages, mais de façon différente. En effet, le gyrus fusiforme droit serait spécifiquement impliqué dans le traitement des visages, alors que le gyrus fusiforme gauche ferait partie d'un système de traitement plus général impliqué dans la reconnaissance d'objets, dont les visages feraient partie (Haxby, et al., 1994; 1995; Rossion, et al., 2000). De plus, une étude récente en IRMf (Van den Hurk, et al., 2011) a suggéré que l'activation dans le FFA (surtout dans sa partie antérieure) ne serait pas uniquement reliée au traitement perceptif visuel des visages, mais pourrait aussi être impliqué dans certains aspects du traitement des connaissances conceptuelles et biographiques d'une personne, et ce, même en l'absence de stimuli faciaux.

Quant à l'OFA, cette région semble être impliquée dans l'analyse précise des traits faciaux et fournit des afférences à la fois au FFA et au STSp (Halgren, et al., 1999; Haxby, et

al., 2000; Hoffman et Haxby, 2000). En effet, Haxby et al. (2000) ont proposé que le FFA droit reçoit la plupart de ses afférences pour le traitement des visages directement du OFA droit, mais suggèrent également la présence de mécanismes de rétroaction entre ces deux régions (voir aussi Ishai, et al., 2000). Cette hypothèse est cohérente avec une vision classique hiérarchique et «feed-foward» du système visuel (Fairhall et Ishai, 2007; Hubel et Wiesel, 1977), selon laquelle la circulation de l'information visuelle va des régions postérieures vers les régions plus antérieures, avec une augmentation de la complexité de l'information visuelle représentée. Néanmoins, une étude plus récente en IRMf (Rossion, Caldara, et al., 2003) n'a pas soutenu cette hypothèse d'un traitement «feed-foward» des informations relatives aux visages, passant des régions plus postérieures (OFA) aux régions plus antérieures (FFA) de l'HD. En effet, dans l'étude de cas d'un patient prosopagnosique ayant subi des lésions bilatérales dans la partie latérale du lobe occipital et temporal (épargnant toutefois le FFA droit), on retrouvait une activation normale du FFA droit malgré des lésions à l'OFA droit. Les résultats semblent donc suggérer que les activations corticales observées qui sont associées au traitement des visages dans l'OFA droit peuvent provenir de connexions de type «feedback» du FFA droit plutôt que d'un traitement «feedforward», et ceci suggère un mécanisme réentrant interactif entre ces deux régions de l'HD qui sont impliquées dans le traitement des visages (Rossion, Caldara, et al., 2003).

Enfin, le STSp semble être impliqué dans la représentation des aspects variables du visage, comme les expressions faciales (mouvement des yeux et de la bouche), l'âge et le sexe (Haxby, et al., 2000; Hoffman et Haxby, 2000; Puce, et al., 1998). Il serait également impliqué dans le réseau neuronal associé à la cognition sociale (Adolphs, 2003; Allison, et al., 2000). Toutefois, l'activation de cette région est moins consistante comparée aux deux autres (FFA,

OFA). En effet, elle n'est pas toujours observée à travers les participants et à travers différentes tâches de traitement de visages (Haxby, et al., 1999; Kanwisher, et al., 1997). Ces trois régions ne présentent pas de limites anatomiques clairement identifiables et ne peuvent pas être définies a priori sur la base des images anatomiques. Les zones sont définies sur la base d'activations fonctionnelles en réponse à des visages qui présentent une grande variabilité entre les participants en terme de localisation, de taille et de niveau d'activation (Rossion, Schiltz, et al., 2003).

1.4.2 Les aspects sémantiques du traitement des visages

Alors que le réseau cortical impliqué dans les aspects perceptifs du traitement des visages a été bien décrit en neuroimagerie fonctionnelle, les corrélats neuronaux du traitement sémantique des visages (l'accès aux connaissances biographiques sur les personnes que nous connaissons, qui nous permettent de leur attribuer une identité et de les individualiser) demeurent aujourd'hui peu explorés. Selon le modèle de Haxby et collègues (2000), le réseau cérébral qui sous-tend le traitement des visages comprend un système principal («core system») incluant les régions occipito-temporales du cortex visuel extrastrié servant à l'analyse visuelle des visages (FFA, OFA et STSp), et un système étendu («extended system») incluant des régions additionnelles faisant partie de systèmes neuronaux desservant également d'autres fonctions cognitives (e.g. sillon intrapariétal, cortex auditif, amygdale, insula, système limbique, gyrus frontal inférieur, cortex orbito-frontal, LTA). Ce système étendu travaillerait de concert avec le système principal afin d'extraire les informations du visage traité (identité de la personne, expressions faciales, informations biographiques, nom). Plus précisément, le LTA serait associé aux représentations des connaissances biographiques et autobiographiques. Tel que

décrit précédemment, le LTA est considéré comme étant une zone cruciale d'intégration multimodale, qui échange des informations avec les structures limbiques et les aires corticales de la voie occipito-temporale ventrale impliquée dans l'identification des visages (Barbeau, et al., 2008). La grande majorité des études en neuroimagerie (IRMf et TEP) ont démontré une activation bilatérale du LTA avec une plus grande activation dans l'HD lors du traitement sémantique de visages célèbres (Damasio, et al., 1996; Gorno-Tempini et Price, 2001; Grabowski, et al., 2001; Leveroni, et al., 2000; Sergent, et al., 1992), tandis qu'une seule étude a retrouvé une activation uniquement dans le LTA droit (Nakamura, et al., 2000), et deux études ont retrouvé une activation uniquement dans le LTA gauche (Gorno-Tempini, et al., 1998 ; 2000). De plus, il est possible que les LTA gauche et droit jouent des rôles différents dans la récupération d'informations sémantiques lors du traitement de visages connus. En effet, le LTA gauche serait associé davantage à des informations de nature lexicale (par exemple récupérer le nom d'une personne), alors que le LTA droit serait plutôt associé au sentiment de familiarité et à la récupération d'informations biographiques (voir Wong et Gallate, 2012, pour une revue de littérature).

Une des premières contributions scientifiques importantes dans le domaine de la neuroimagerie fonctionnelle est celle de Gorno-Tempini et collègues (1998). Cette étude voulait 1) documenter les systèmes neuronaux impliqués dans le traitement des visages et des noms propres, 2) déterminer s'il y avait un réseau cérébral commun concernant le stockage sémantique des informations biographiques, indépendamment de l'accès par la présentation de visages ou de noms propres, ou au contraire s'il y avait des régions distinctes selon qu'on y accède par des visages ou des noms propres, et 3) de déterminer si les régions anatomiques identifiées sont spécifiques aux personnes, ou si elles sont également partagées par d'autres

catégories d'objets. Les différences d'activation cérébrale entre des visages connus et inconnus avaient été mesurées à l'aide de la tomographie par émission de positons (TEP). La tâche consistait en une présentation de deux visages simultanément et le sujet devait répondre si oui ou non les deux visages étaient le même. Bien que les auteurs comparaient des visages connus et inconnus, aucun traitement sémantique n'était requis de la part des participants et seul un traitement de type perceptif était requis. En dépit de ce traitement de nature perceptive, les résultats de cette étude ont montré une plus grande activation des pôles temporaux lors du traitement des visages connus relativement au traitement des visages inconnus.

Plus récemment, Brambati et collègues (2010) ont effectué une étude en IRMf et en connectivité fonctionnelle (dynamic causal model - DCM) afin de tenter de clarifier le rôle du réseau cérébral sous-tendant les connaissances sémantiques spécifiques sur les personnes célèbres. Les auteurs ont modulé le niveau de spécificité (général *vs.* spécifique) des informations sémantiques lors de la présentation de visages de personnes connues. Les sujets devaient effectuer une tâche de jugement sémantique (profession) soit à un niveau général (e.g. politique, sport, artiste) ou spécifique (e.g. président, acteur, chanteur, joueur de football). Il y avait également une condition de base qui consistait en la présentation de visages modifiés, afin d'éliminer les activations dues à un traitement visuel primaire. Des contrastes d'activations cérébrales ont ensuite été effectués entre les visages connus (condition expérimentale) et les visages modifiés (condition de base). Les résultats ont montré une activation significative des LTA lors de la récupération d'informations sémantiques générales et spécifiques, avec une prédominance du côté droit. De plus, les auteurs ont effectué des analyses de connectivité fonctionnelle (DCM) afin de vérifier si le niveau de spécificité de la tâche sémantique modulait la force des connexions entre le FFA droit et les régions du

«système étendu» (LTA) impliqué dans le traitement de l'identité spécifique des personnes. Les résultats de cette étude ont démontré qu'il existe des liens bidirectionnels entre les régions temporales postérieures (gyrus fusiforme droit) et antérieures (LTA) lors du traitement sémantique des visages célèbres, suggérant ainsi une interaction constante entre les régions de ce réseau. Ces données sont compatibles avec le modèle neuroanatomique proposé par Haxby et collègues (2000) selon lequel le FFA droit (traitement perceptif des visages) serait directement connecté aux lobes temporaux antérieurs (traitement sémantique des visages). De plus, Brambati et collègues ont rapporté des activations significatives dans le LTA droit, tant pour la condition de catégorisation sémantique générale que spécifique, alors que le LTA gauche était activé seulement lors de la condition spécifique, et une augmentation de la force des connections vers le LTA gauche provenant du gyrus fusiforme droit et du LTA droit lorsque les conditions spécifiques et générales étaient comparées. Ces résultats suggèrent ainsi que le LTA gauche serait plutôt impliqué dans le traitement des visages connus lorsqu'un traitement sémantique plus fin est requis, alors que le LTA droit traiterait les connaissances sur les personnes à un niveau plus général.

Cependant, bien qu'un certain nombre d'études en IRMf aient été réalisées en vue de mieux comprendre le rôle des LTA dans le traitement sémantique de visages connus et familiers, il faut souligner le fait que les activations obtenues en IRMf sont compromises dans la région des pôles temporaux en raison de la distorsion du signal (appelé «artéfacts de susceptibilité»), en raison de leur proximité des canaux auditifs et des sinus nasaux (Devlin, et al., 2000). D'autres techniques d'imagerie (par exemple TEP, TMS ou MEG), en revanche, offrent une meilleure résolution temporelle et ne sont pas (ou moins) soumises à ces contraintes techniques.

Au-delà de la contribution des études en neuroimagerie, la neurologie et de la neuropsychologie clinique ont aussi largement contribué à mieux comprendre les bases neuroanatomiques de la reconnaissance des personnes célèbres. Ces données seront abordées de manière détaillée dans la prochaine section.

1.5. Les syndromes touchant la reconnaissance des personnes connues : apports de la neuropsychologie clinique

Les différentes méthodes de neuroimagerie ne peuvent pas répondre à elles seules aux nombreuses questions concernant le rôle, la nécessité et les interactions exactes entre les dites régions pour une perception et une reconnaissance des visages réussies (Price et Friston, 2001). En revanche, la contribution de la neurologie comportementale et de la neuropsychologie clinique a largement contribué, de manière complémentaire, à mieux comprendre les déficits résultant de lésions cérébrales pouvant affecter à différents niveaux la reconnaissance des visages et des personnes. L'étude de patients cérébrolésés a en effet permis de mieux comprendre le rôle des régions cérébrales impliquées dans la reconnaissance des visages, les données pouvant être confrontées à celles issues de la neuroimagerie fonctionnelle. Les principales pathologies cérébrales touchant le traitement des visages seront donc discutées plus bas.

1.5.1. La prosopagnosie

Avant l'avènement des techniques d'imagerie cérébrale, les connaissances à propos de la neuro-anatomie fonctionnelle du traitement perceptif des visages reposaient essentiellement sur la localisation des lésions cérébrales à l'origine des déficits de la reconnaissance des

visages, ainsi que sur des études d'enregistrements cellulaires réalisés au niveau du cortex inféro-temporal du singe (Gross et Sargent, 1992; Perret, et al., 1982). Ainsi, l'existence d'un système neuronal spécialisé pour la perception des visages dans le cerveau humain a d'abord été suggéré par l'observation de patients atteints de lésions cérébrales focales dans le cortex occipito-temporal ventral (gyrus lingual, fusiforme et parahippocampique) qui avaient une altération sélective à reconnaître les visages familiers mais une capacité relativement intacte de reconnaître d'autres catégories d'objets. Ce syndrome a été appelé la prosopagnosie, dont «prosop» signifie en grec «visage», et «agnosie» signifie «incapacité à reconnaître» (Bodamer, 1947; Hecaen et Angelergues, 1962; McNeil et Warrington, 1993). La prosopagnosie est un trouble de la reconnaissance des visages, qui nuit à la capacité d'identifier les personnes familières, malgré des capacités intellectuelles, cognitives et visuelles normales et la reconnaissance apparemment normale d'autres catégories d'objets. Dans la modalité visuelle, le patient est généralement en mesure de reconnaître quelqu'un à partir d'autres indices, tels que par ses habits, sa silhouette, sa démarche ou tout autre signe visuel distinctif (e.g. grain de beauté, coupe de cheveux), ainsi que par sa voix ou son nom. De plus, la prosopagnosie s'accompagne de difficultés à mémoriser de nouveaux visages et peut être associée à une agnosie visuelle des objets (Barbeau, et al., 2008). Dans les cas les plus sévères, le patient ne parvient pas plus à reconnaître son propre visage (appelé «autoprosopagnosie») (Bodamer, 1947; Gallois, et al., 1988; Hecaen et Angelergues, 1962).

La plupart du temps, la prosopagnosie est causée par des lésions occipito-temporales bilatérales, mais une lésion sélective de l'hémisphère droit peut être suffisant et est considérée comme étant nécessaire pour provoquer un déficit de type prosopagnosique (Bouvier et Engel, 2006; Busigny, et al., 2010; De Renzi, et al., 1994; Sargent et Signoret, 1992; Uttner, et al.,

2002). En effet, une lésion unilatérale dans l'hémisphère gauche n'est généralement pas associée à la prosopagnosie, sauf dans de rares cas (Mattson, et al., 2000; Wright, et al., 2006). De plus, quelques études de cas rapportent des patients prosopagnosiques qui démontrent un déficit sévère à reconnaître des visages, et ce, malgré un gyrus fusiforme droit intact (Avidan, et al., 2005; Busigny, et al., 2014; Rossion, Caldara, et al., 2003).

1.5.2. L'agnosie sémantique des personnes

La prosopagnosie doit être distinguée de l'agnosie sémantique des personnes, ou l'agnosie multimodale des personnes précédemment citée, une affection neurologique rare caractérisée par une perte multimodale des connaissances sémantiques sur les personnes, alors que la perception du visage demeure habituellement intacte (Busigny, et al., 2009; Evans, et al., 1995; Gainotti, et al., 2003; Joubert, et al., 2006). Ce syndrome a été documenté principalement dans le contexte de maladies neurodégénératives focales touchant les pôles temporaux (LTA), particulièrement le LTA droit (voir Joubert, et al., 2006). Ce syndrome représente selon certains auteurs une forme atypique de démence sémantique, plus récemment appelée variant sémantique de l'aphasie progressive primaire (APP-vS), mais a également été rapportée dans des contextes d'autres troubles neurologiques affectant focalement les LTA, tels que l'encéphalite herpétique (Barton, et al., 2009; Dalrymple, et al., 2011 ; Hanley, et al., 1989; Haslam, et al., 2001), l'épilepsie (Chiaravalloti et Glosser, 2004; Drane, et al., 2008; Ellis, et al., 1989; Glosser, et al., 2003; Tippett, et al., 2000), ou le traumatisme crânien (Barton, et al., 2003).

L'APP-vS est caractérisé par une perturbation sévère du langage, telle que l'anomie, une perte du sens des mots et des difficultés de la compréhension d'un seul mot (surtout pour

les mots de basse fréquence et la compréhension syntaxique demeure préservée), qui provoque un déficit dans la reconnaissance d'objets et de personnes, même lorsque d'autres modalités sont utilisées (visuelle, tactile, olfactive et gustative) (Adlam, et al., 2006; Bozeat, et al., 2000; Gorno-Tempini, et al., 2011; Hodges, et al., 1992; Luzzi, et al., 2007). Les autres capacités cognitives restent relativement préservées en début de maladie. L'APP-vS apparaît surtout dans le contexte d'une atrophie prédominante dans la région du LTA gauche (Didic, et al., 1999; Gorno-Tempini, et al., 2004; Simons, et al., 2001; Thompson, et al., 2004). Cependant, des études de cas de patients souffrant de pertes sémantiques sélectives des connaissances pour les personnes célèbres et familières ont également été rapportées. Ces troubles étaient présents indépendamment de la modalité, i.e. le visage, le nom (Barbarotto, et al., 1995; Evans, et al., 1995; Gentileschi, et al., 2001; Joubert, et al., 2004; 2006) ou la voix, (Barbarotto, et al., 1995; Evans, et al., 1995; Joubert, et al., 2006; Gainotti, et al., 2003) avec une atrophie prédominante dans la région du LTA droit (Busigny, et al., 2009; Ellis, et al., 1989; Hanley, et al., 1989; Gainotti, et al., 2003; 2004; 2008; Joubert, et al., 2003; 2004 ; 2006; Warrington et McCarthy, 1988). Ce déficit multimodal a été interprété comme reflétant une perte des connaissances sémantiques sur les personnes familières et célèbres, plutôt que d'une difficulté au niveau de la perception du visage limitée à la modalité visuelle (comme dans la prosopagnosie). Ainsi, des études de cas neuropsychologiques de patients présentant des déficits sémantiques sélectifs pour les personnes connues ont apporté de précieuses informations sur notre compréhension du fonctionnement cognitif et cérébral de la reconnaissance des personnes connues.

Les rôles distinctifs des régions occipito-temporales dans le traitement visuo perceptif et des LTA dans le traitement sémantique des personnes a aussi été mis en évidence dans

l'étude longitudinale d'un patients ayant une prosopagnosie progressive (Joubert, et al., 2003). Ce patient (FG) présentait initialement un déficit visuoperceptif de haut niveau dans l'analyse configurale des visages, c'est-à-dire la capacité à intégrer les divers éléments d'un visage dans une représentation globale. Le patient présentait à ce stade une atrophie prédominant dans le gyrus fusiforme droit. Avec l'évolution de sa maladie, le patient a développé en plus de ses troubles visuoperceptifs une perte progressive des connaissances biographiques sur les personnes connues. L'atrophie prédominait alors dans la région du LTA droit (Joubert, et al., 2004). Cette étude longitudinale a permis de mettre en évidence un gradient antéro-postérieur dans l'évolution de l'atrophie temporale, associé à une évolution de déficits visuoperceptifs dans l'analyse configurale des visages vers des déficits sémantiques touchant les connaissances biographiques.

2. La mémoire sémantique et le vieillissement

La MS a été décrite de façon exhaustive dans les paragraphes précédents. Les modèles théoriques du traitement et de la reconnaissance des personnes connues, l'organisation cérébrale générale et spécifique au traitement des personnes connues, les régions cérébrales impliquées dans le traitement perceptif et sémantique des visages connus de même que les syndromes touchant la reconnaissance des personnes connues ont été abordés. Le prochain volet du contexte théorique portera maintenant sur le traitement sémantique des personnes célèbres chez des participants âgés en bonne santé, des participants âgés présentant un TCLa, et des participants âgés ayant reçu un diagnostic de dépression tardive. Une description des études ayant exploré la nature de la détérioration sémantique dans ces différentes conditions associées au vieillissement pathologique sera présentée. Puis, nous discuterons de la relation

entre la symptomatologie dépressive et le traitement sémantique des personnes célèbres chez les aînés présentant un TCLa ou une dépression tardive.

2.1 Le Trouble cognitif léger : définition

Depuis plus d'une décennie, le TCL, un stade transitoire entre le vieillissement normal et la démence de type Alzheimer (DTA), a été décrit (Petersen, et al., 1999). Plusieurs termes ont été proposés au fil des ans afin de caractériser les changements cognitifs observés dans cette «zone grise» entre le vieillissement cognitif normal et pathologique, soit «sénescence bénigne de l'oubli» (Kral, 1962), «déficit de la mémoire associé à l'âge» (Crook, et al., 1986), «déclin cognitif associé à l'âge» (Levy, 1994), et «déficit cognitif sans démence» (Graham, et al., 1997), et enfin le terme de TCL (Petersen, et al., 1999).

Les individus TCL présentent des déficits cognitifs légers, malgré un fonctionnement normal dans la vie de tous les jours et un niveau de sévérité des déficits insuffisant pour rencontrer les critères diagnostics de la DTA. Dans le TCL de type amnésique (TCLa), les critères diagnostics sont : 1) une plainte mnésique, préférablement confirmée par un proche, 2) des troubles mnésiques objectivés par des tests neuropsychologiques (< -1.5 écart-type sous la moyenne), 3) une préservation des fonctions cognitives générales, 4) le maintien des activités de la vie quotidienne, et 5) les critères diagnostics de démence non-atteints (Petersen, et al., 2001). Sur la base d'une approche neuropsychologique, Petersen (Petersen, 2004; 2007) a démontré l'hétérogénéité de la présentation clinique du TCL et a sous-divisé cette entité clinique hétérogène en plusieurs sous-groupes. Ainsi, les individus TCL de type *amnésique* (TCLa) présentent des déficits mnésiques isolés (*single domain amnesic MCI*) ou non-isolés (*multiple domain amnesic MCI*), alors que les aînés avec un TCL *non-amnésique* (TCLna)

présentent des déficits au premier plan dans un autre domaine cognitif (*single domain non-amnesic MCI*) ou dans plusieurs autres domaines cognitifs (*multiple domain non-amnesic MCI*) (langage, praxie, fonctions exécutives, capacités visuospatiales, ect.). La majorité des auteurs rapportent que les TCLa seraient plus à risque que les TCLna de convertir vers une DTA (Backman, et al., 2005; Mitchell et Shiri-Feshki, 2009; Tabert, et al., 2006). Inversement, les individus TCLna ont plus de risques que les individus TCLa de développer une démence autre que la DTA, comme la démence à corps de Lewy (Boeve, et al., 2004).

De plus, l'évolution des individus TCL est très hétérogène, certains convertiront en DTA (Xu, et al., 2002) ou un autre type de démence, alors que certains demeureront stables ou auront même un rétablissement vers la normalité (Petersen, et al., 1999; Wahlund, et al., 2003). Quelques études longitudinales ont toutefois démontré que les individus TCLa ont plus de risque de développer une DTA en comparaison aux aînés en bonne santé. En effet, après une période d'environ 8 ans, 70-80% des individus TCLa développeront une DTA (Hodges, et al., 2006). Étant donné le vieillissement de la population et le fait que les personnes âgées avec un TCL représentent environ 17% déjà des individus âgées de 65 ans et plus (Graham, et al., 1997), il est primordial de bien caractériser la nature des déficits cognitifs chez ces personnes et ainsi avoir une meilleure connaissance et compréhension de leur présentation clinique qui demeure à ce jour sommes toutes variable d'une personne à l'autre.

2.2 Les troubles sémantiques dans le vieillissement normal et dans le TCL

Dans le vieillissement normal, un certain nombre de fonctions cognitives déclinent, ceci ayant été démontré dans de nombreuses études par une diminution linéaire des performances à des tâches comportementales. En effet, le rendement des personnes âgées à des tâches permettant

d'évaluer la mémoire épisodique, la mémoire de travail, de même que les fonctions exécutives est plus faible que celui des jeunes adultes (Park, 2002). Cette diminution de la performance à ces types de tâches serait associée à une réduction du volume ainsi qu'à une baisse de l'activation des lobes frontaux, en plus d'une atrophie des régions temporales internes chez les aînés en santé (Dennis et Cabeza, 2008). Toutefois, bien que plusieurs sphères cognitives subissent les effets délétères du vieillissement, la MS demeure relativement stable au cours du vieillissement. Le stock sémantique a même tendance à s'accroître avec le vieillissement (Park, 2002).

Dans la dernière décennie, de nombreuses études ont été menées afin d'apporter une meilleure compréhension des déficits de la mémoire épisodique chez les individus TCLa. En effet, tout comme chez les personnes ayant une DTA, la mémoire épisodique représente le premier domaine cognitif altéré chez les personnes TCLa et l'atteinte épisodique est d'ailleurs objectivée dans le diagnostic du TCLa (Petersen, et al., 1999). Toutefois, des études récentes suggèrent que des déficits de la MS représentent également un des premiers symptômes dans le stade précoce de la MA et chez les individus TCLa. Plusieurs études (Amieva, et al., 2008; Vogel, et al., 2005) ont démontré que le déclin cognitif le plus précoce chez des individus TCLa était observé dans des tâches de MS, en comparaison à des aînés en bonne santé. Dans une étude longitudinale rétrospective, le déclin sémantique apparaissait jusqu'à 12 ans avant le diagnostic de démence (Amieva, et al., 2008).

Sur le plan sémantique, un des déficits les mieux documentés chez les individus TCLa concerne la fluence verbale catégorielle (sémantique), contrairement à la fluence verbale littérale (Hodges, et al., 2006; Joubert, et al., 2008; Murphy, et al., 2006). La fluence catégorielle requiert une plus grande sollicitation des connaissances sémantiques, alors que la

fluence littérale dépend plus des facteurs lexicaux et exécutifs et est moins dépendante de la MS. Un autre déficit récemment documenté chez les personnes TCLa concerne les connaissances sémantiques sur les personnes connues. En effet, des études ont démontré que les individus TCLa ayant développé plus tard en DTA étaient initialement plus déficitaires à nommer des visages de personnes célèbres que des individus TCLa n'ayant pas développé une DTA (Estevez-Gonzalez, et al., 2004; Thompson, et al., 2002; Vogel, et al., 2005). Récemment, quelques études (Ahmed, et al., 2008; Joubert et al., 2008) ont montré que chez des personnes TCLa, il est significativement plus difficile de nommer des photographies de personnes célèbres que de nommer des objets communs. Les auteurs suggèrent que les entités «uniques», telles que les personnes célèbres, seraient plus vulnérables au déclin que les connaissances concernant les objets communs (les objets étant génériques, c'est-à-dire partageant des traits communs avec plusieurs exemplaires d'une même catégorie). Il semble donc que les processus sémantiques impliqués dans l'identification de personnes célèbres soient affectés plus précocément que ceux impliqués dans l'identification de concepts de personnes connues génériques ayant des attributs non-spécifiques. Certains auteurs suggèrent ainsi que les tests évaluant les connaissances biographiques sur les personnes célèbres représentent des outils utiles pour le diagnostic précoce de la DTA (Clague, et al., 2011; Semenza, et al., 2000).

Cependant, il est difficile d'inférer que les déficits observés chez les individus TCLa, lorsqu'il faut nommer des photographies de visages célèbres, est uniquement de nature sémantique. Les troubles de la dénomination peuvent résulter notamment d'une difficulté d'accès lexical (Duong, et al., 2006). Un moyen de contourner ce problème est de poser à la personne des questions spécifiques sur les informations biographiques des personnes connues. Une étude récente a ainsi documenté des déficits sémantiques centraux concernant les

personnes célèbres dans le TCLa, sans être attribuables à une difficulté d'accès lexical (Joubert, et al., 2010).

Par ailleurs, Barbeau et collègues (2012) ont investigué les déficits sémantiques à l'aide de cinq tâches neuropsychologiques mesurant différents domaines sémantiques, de même que les substrats neuronaux associés à ces déficits dans le TCLa en effectuant des analyses du volume de matière grise (Voxel-Based Morphometry) et de la perfusion corticale en TEMP (tomographie d'émission monophotonique, communément appelée «SPECT»). Leurs résultats démontrent tout d'abord des déficits sémantiques significatifs chez les patients TCLa qui affectent divers domaines sémantiques (dénomination de visages connus, connaissances générales, faits historiques, faits géographiques, événements publics célèbres), et sur la base des résultats en neuroimagerie suggèrent que ces déficits sémantiques observés sont reliés à un dysfonctionnement des structures méso-temporales antérieures (cortex temporopolaire, entorhinaux, perirhinaux et hippocampes antérieurs).

2.3 La relation entre la symptomatologie dépressive et la cognition dans le vieillissement

2.3.1 Dépression et cognition dans le TCLa

Il a récemment été démontré que de multiples facteurs cliniques et cognitifs interagissent dans la symptomatologie des TCLa, et que ces facteurs interdépendants peuvent jouer un rôle dans la variabilité de la présentation clinique des TCLa. Un facteur a été jugé comme étant très influent dans cette variabilité, la dépression. Des symptômes dépressifs ont souvent été rapportés chez les TCLa à travers différentes études, mais leur taux de prévalence varie grandement, entre 3% (Kumar, et al., 2006) et 63.3% (Solfrizzi, et al., 2007). Ce manque de consistance à travers les études serait explicable par l'utilisation de méthodes différentes, tant

dans l'évaluation de la dépression que du TCL. De plus, l'impact des symptômes dépressifs sur la progression de la maladie n'est pas clair, à savoir si les symptômes dépressifs augmentent les risques des patients ayant un diagnostic de dépression de convertir en TCLa avec symptômes dépressifs (TCLa-D), ou les TCLa-D de convertir en DTA. En effet, alors que certains auteurs suggèrent que la présence de symptômes dépressifs augmente les risques de présenter un TCL ou une DTA (Barnes, et al., 2006; Butter, et al., 2008; Chen, et al., 1999), d'autres études ne sont pas arrivés à cette conclusion (Panza, et al., 2008; Rozzini, et al., 2005).

À ce jour, les rôles possibles que jouent les symptômes dépressifs dans le développement d'un TCL ou de leur progression vers une démence sont toujours inconnus. Panza et collègues (2010) ont effectué une vaste revue de littérature dans laquelle toutes les hypothèses suggérées depuis plusieurs années concernant ces rôles sont expliquées (par exemple, la présence de facteurs génétiques, vasculaires et environnementaux, l'augmentation de la production de corticostéroïdes, atrophie de l'hippocampe, etc.). Par ailleurs, un questionnement persiste quant à savoir si la présence de symptômes dépressifs devrait être éventuellement incluse dans les critères diagnostics du TCL (par exemple, TCL avec trouble de l'humeur), ou pourrait être un critère d'exclusion du diagnostic de TCL, ou encore pourrait être considérée comme deux diagnostics distincts mais non mutuellement exclusifs (par exemple, TCL avec dépression majeure ou mineure). Finalement, il n'est pas clair si la présence de symptômes dépressifs modifie le risque de développer un TCL ou modifie la progression du TCL vers une DTA. Ainsi, il n'est toujours pas connu si les symptômes dépressifs représentent un facteur de risque de la progression du TCL vers la DTA, ou si les

symptômes dépressifs sont en fait une manifestation précoce de la DTA plutôt qu'un facteur de risque.

De plus, la présence de symptômes dépressifs chez des personnes avec un TCLa a souvent été un critère d'exclusion dans de nombreuses études, ne permettant pas ainsi d'avoir une meilleure compréhension de la relation entre cognition et symptomatologie dépressive dans le TCLa. Seules quelques études ont comparé le fonctionnement cognitif d'individus TCLa sans symptôme dépressif et d'individus TCLa avec symptômes dépressifs (TCLa-D) (Berger, et al., 2005 ; Bruce, et al. 2008 ; Dierckx, et al., 2007; Hudon, et al., 2008). De façon générale, le profil cognitif entre ces deux groupes n'est pas le même, surtout en ce qui à trait aux fonctions exécutives et à la mémoire épisodique (Hudon, et al., 2008). En effet, Hudon et collègues (2008) ont démontré que les aînés TCLa-D avaient plus de déficits à des tâches exécutives que les aînés TCLa ayant peu ou pas de symptômes dépressifs. Toutefois, la relation entre les symptômes dépressifs et les déficits cognitifs ne semblent pas unidirectionnelle, c'est-à-dire que les symptômes dépressifs ne sont pas nécessairement associés à des déficits cognitifs plus importants. En effet, certains auteurs ont suggéré que la présence de symptômes dépressifs est associée à de meilleures performances à des tâches de mémoire avec rappels indicés (Dierckx, et al., 2007) et à des tâches de mémoire avec rappels libres chez les TCLa (Bruce, et al. 2008). Cependant, aucune de ces études n'a évalué si les symptômes dépressifs ont un impact sur la sévérité ou sur la nature des déficits sémantiques dans les TCLa.

2.3.2 Dépression et cognition dans la dépression tardive chez le sujet âgé

Une autre condition clinique associée à la présence de symptômes dépressifs chez les personnes âgées de 65 ans et plus est la dépression tardive, mieux connue sous le terme de «late-life depression» (LLD). Le syndrome du LLD est considéré principalement comme un trouble de l'humeur selon les critères du DSM-IV pour la dépression majeure (American Psychiatric Association, 1994). Ce syndrome englobe autant les cas de dépression qui surviennent pour la première fois tardivement, que les cas de dépression récurrente déjà présente en jeune âge. Le LLD est fréquemment répertorié dans un contexte de désordre médical ou neurologique (Alexopoulos, 2005). Tout comme le concept de TCLa, le LLD est associé à un risque élevé de développer une DTA (Jorm, 2000; Ownby, et al., 2006; Van Reekum, et al., 2005). En outre, les patients LLD présentent généralement des symptômes dépressifs et cognitifs concomitants, tout comme les individus TCLa-D. Il existe ainsi une incertitude dans la littérature quant à savoir si le LLD doit être reconnu comme étant une forme de TCLa-D ou, alternativement, comme un syndrome distinct (Panza, et al, 2010 ; Simard, et al., 2009). La comparaison des déficits neuropsychologiques des patients LLD à ceux TCLa-D devrait éventuellement aider à clarifier cette question.

De plus, peu d'évidences dans la littérature suggèrent la présence de déficits sémantiques chez les patients ayant un LLD. Plusieurs études ont démontré que les capacités de dénomination sont réduites chez les aînés souffrant de dépression majeure (Boone, et al., 1994 ; King, et al., 1991; Palmer, et al., 1996). Bien que la dénomination puisse être associée, du moins en partie, à des déficits sémantiques sous-jacents, une étude réalisée par Georgieff et collègues (1998) a démontré que l'anomie dans la dépression majeure ne proviendrait pas d'une dégradation des représentations sémantiques, mais serait plutôt liée à un déficit d'accès

lexical. En d'autres termes, les difficultés de dénomination chez les patients dépressifs seraient reliées à une altération des processus de récupération. Selon certains auteurs, les patients TCLa auraient des déficits dans les processus de récupération qui expliqueraient leurs difficultés dans des tâches de dénomination (Duong, et al., 2006). En revanche, d'autres auteurs suggèrent plutôt une atteinte de l'intégrité même des représentations sémantiques (Brambati, et al., 2012; Joubert, et al., 2010). L'utilisation de tâches sémantiques qui demandent peu d'effort de récupération permettrait d'aider à mieux différencier les patients ayant un TCLa, TCLa-D et LLD.

3. Position du problème, objectifs et structure de la thèse

En résumé, les connaissances sémantiques sur les personnes connues représentent une partie importante de notre mémoire sémantique. Ces connaissances nous permettent de reconnaître et d'identifier les personnes que nous connaissons et de les distinguer de personnes inconnues. Par conséquent, elles ont une valeur sociale importante. En dépit des avancées dans le domaine de la neuropsychologie et de la neuroimagerie au cours des 20 dernières années, les processus cognitifs et les mécanismes cérébraux impliqués dans la reconnaissance des personnes connues, autant chez le sujet adulte que le sujet âgé, demeurent encore mal connus. L'objectif de cette thèse sera donc d'éclaircir les mécanismes cérébraux et cognitifs sous-tendant la reconnaissance des personnes célèbres chez le jeune adulte et chez la personne âgée en bonne santé, atteint de TCLa ou de dépression.

Sur le plan cérébral, aucune étude n'a à ce jour étudié en neuroimagerie fonctionnelle les bases cérébrales du traitement des visages célèbres (traitement sémantique) en le

comparant directement à celui des visages inconnus (traitement perceptif) en utilisant la même tâche.

Sur le plan du vieillissement, l'intégrité de la mémoire sémantique dans le vieillissement pathologique a été décrite dans la littérature. De plus, il a été observé que la présence de symptômes dépressifs vient interagir avec certains aspects du fonctionnement cognitif des TCLa, et peut ainsi jouer un rôle dans la variabilité de la présentation clinique des TCLa. En effet, le profil cognitif entre les TCLa avec symptômes dépressifs et ceux sans symptôme dépressif n'est pas le même, surtout en ce qui a trait aux fonctions exécutives et à la mémoire épisodique. Cependant, aucune étude n'a évalué si les symptômes dépressifs ont un impact sur la sévérité ou sur la nature des déficits sémantiques sur les personnes célèbres chez les TCLa.

Le premier objectif de la thèse est donc d'explorer les corrélats cérébraux du traitement sémantique des personnes célèbres en utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Le deuxième objectif est d'étudier la nature des troubles sémantiques dans le TCLa et dans la dépression tardive, et comment celle-ci est modulée par la présence ou pas d'une symptomatologie dépressive. En vue de répondre à ces objectifs, la contribution des régions dans le cortex visuel extrastrié occipito-temporal (FFA, OFA) et des LTA dans le traitement perceptif et sémantique de visages célèbres sera étudiée par le biais d'une étude en IRMf auprès d'une population de jeunes adultes. Dans un deuxième temps, l'impact de symptômes dépressifs dans le traitement sémantique des personnes célèbres sera étudié par le biais d'une étude comportementale auprès de différentes populations âgées (normale, TCLa, TCLa-D, LLD) en utilisant un test de personnages célèbres.

3.1. Article 1 : Substrats neuronaux du traitement sémantique de visages célèbres mesurés en IRMf chez une population de jeunes adultes.

Le premier article a pour objectif d'examiner les substrats cérébraux impliqués dans le traitement perceptif et sémantique de visages célèbres et inconnus. Plus spécifiquement, le but de cette étude est de mesurer l'activation cérébrale obtenue dans les LTA lors du traitement sémantique de visages célèbres afin de confirmer les hypothèses avancées par les différents modèles théoriques concernant l'implication de cette région dans le stockage et la récupération d'informations biographiques concernant les personnes connues.

Pour ce faire, l'activité cérébrale des participants a été enregistrée en utilisant l'IRMf, et ceux-ci ont été invités à effectuer une tâche dans laquelle ils ont dû faire une tâche de catégorisation sémantique concernant la profession, tant avec des visages célèbres, inconnus et modifiés. La présentation de visages modifiés est importante afin d'éliminer le traitement visuel primaire (activation de base) qui se fait automatiquement lorsque le participant regarde une photo. Cette activation de base sera soustraite de celles obtenues lors de la présentation de photos de personnes célèbres ou inconnues afin de mettre en lumière l'activation spécifique au traitement perceptif de plus haut niveau et au traitement sémantique. .

Sur la base d'observations issues d'études en IRMf antérieures (Gorno-Tempini, et al., 1998; Brambati, et al., 2010) et sur la base des données issues de la neuropsychologie clinique, nous avons prédit que le traitement des visages célèbres susciterait une activation plus forte dans la région du LTA (traitement sémantique), tandis que le traitement des visages inconnus susciterait une plus grande activation dans les régions occipito-temporales postérieures (traitement perceptif).

3.2. Article 2 : La relation entre les déficits en mémoire sémantique et la symptomatologie dépressive dans le vieillissement normal, le Trouble cognitif léger et la dépression tardive

Le second article vise à investiguer l'impact des symptômes dépressifs chez les patients âgés TCLa. Plus spécifiquement, le but est de comparer la performance à une tâche sémantique concernant des connaissances biographiques spécifiques et générales sur des personnes connues auprès de différentes populations âgées (normale, TCLa, TCLa-D, LLD).

Pour ce faire, une tâche sémantique qui minimise l'effort lié aux processus de récupération des connaissances a été créée. En effet, la tâche sémantique utilisée dans la présente étude était conçue de manière à fournir un maximum d'informations contextuelles afin d'aider les différents groupes de sujets à effectuer un jugement sémantique sans nécessité d'effort lors du processus de récupération. Les sujets n'avaient qu'à répondre oui ou non à des affirmations biographiques générales ou spécifiques sur une personne célèbres, ils n'avaient donc pas à récupérer par eux-mêmes les connaissances biographiques. Le but de cette étude est donc: (i) d'examiner si les troubles de la MS chez les TCLa sont modulés en fonction de la présence (groupe TCLa-D) ou de l'absence (groupe TCLa) de symptômes dépressifs, et (ii) comparer les performances de la MS auprès des groupes TCLa et TCLa-D à celle des patients atteints de LLD. Selon les données actuelles dans la littérature (par exemple, les résultats de Bruce et al., 2008 qui révèlent que les symptômes dépressifs sont associés à une meilleure performance de la mémoire), nos hypothèses sont que les performances de la MS seront altérées dans les deux groupes TCLa et TCLa-D, mais que ces performances seront plus faibles en l'absence de symptômes dépressifs concomitants, soit dans le groupe TCLa. En ce qui concerne le groupe de patients LLD, ils ne devraient pas démontrer de déficit sémantique.

Chapitre 2: Partie expérimentale

Article 1: An fMRI study of the neural correlates of perceptual and semantic aspects of face processing

Julie Brunet, Simona Maria Brambati, Pierre Orban, et Sven Joubert.

En cours de soumission à PLoS ONE

An fMRI study of the neural correlates of perceptual and semantic aspects of face processing

Julie Brunet^{1,2}, Simona Maria Brambati^{1,2}, Pierre Orban^{1,3}, Sven Joubert^{1,2}

¹ Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

² Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal, Canada

³ Département de psychiatrie, Université de Montréal, Montréal, Canada

Abstract

The network of brain regions involved in perceptual aspects of face processing has been widely documented in functional neuroimaging studies. The neural correlates of semantic processing of faces, however, which involves retrieval of biographical knowledge and allows the identification of familiar faces, remain much less understood. In the present fMRI study, we asked a group of young healthy participants to process unknown, famous, and scrambled faces, in an attempt to better understand the neural correlates of semantic processing of famous faces (semantic) relative to processing of unknown faces (perceptual). Specifically, participants were asked (n=15, mean age = 25.4 ± 2.69 years, F/M = 10/5) to perform a task in which they had to make a semantic categorization judgement task regarding occupation. Patterns of activation related to the three conditions (famous, unknown, and scrambled faces) were compared. Results showed that: 1) significant activation of bilateral regions in the occipitotemporal visual extrastriate cortex was observed during both perceptual and semantic processing of faces; 2) significant activation of the left ATL also occurred during both perceptual and semantic processing of faces; but 3) there was increased bilateral activation of the ATL in the semantic face processing task relative to the perceptual face processing task. These findings support the view that although various aspects of face processing rely on a common network of brain regions, the ATL region plays a significant role in processing person-based semantic knowledge.

1. INTRODUCTION

Recognizing a familiar face relies on a quick, automatic, and accurate process. Identifying known faces is based on several independent sub-processes working in unison, from basic perceptual manipulations on the sensory information to derive details about the person (such as age, or gender), to being able to recall meaningful details such as their name and any relevant past experiences of the individual (Bruce and Young, 1986). Both brain imaging and neuropsychological studies have allowed gaining a better understanding of the neural network involved in perceptual aspects of face processing. Functional brain imaging studies have brought to light a distributed neural system in the human brain that performs visual analysis of faces. The core of this network includes three bilateral regions of interest in the occipitotemporal visual extrastriate cortex: 1) the lateral fusiform gyrus, including the *Fusiform Face Area (FFA)* (Hoffman & Haxby, 2000; Kanwisher, McDermott, & Chun, 1997; Sergent, Ohta, & MacDonald, 1992), 2) the inferior occipital gyrus, also referred to as the *Occipital Face Area (OFA)* (Gauthier et al., 2000a), and 3) the posterior part of the *Superior Temporal Sulcus (STSp)* (Haxby et al., 1999; Puce, Allison, Bentin, Gore, & McCarthy, 1998). Although face perception has consistently been found to evoke bilateral brain activity, several imaging studies were found to activate the right hemisphere to a greater extent (Chao, Martin, and Haxby, 1999; Halgren et al., 1999; Haxby et al., 1999; Haxby et al., 2001; Kanwisher et al., 1997; Ishai, Schmidt, and Boesiger, 2005; McCarthy, Puce, Gore, and Allison, 1997; Rossion et al., 2000; Sergent et al., 1992). These regions appear to be involved in relatively distinct aspects of face perception. The FFA is the region that responds the most to faces and has been associated with global face categorization and the perception of face identity (Haxby, Hoffman, and Gobbini, 2000; Hoffman & Haxby, 2000; Sergent et al., 1992). The OFA, in

turn, appears to be involved in the fine-grained analysis of facial features and may provide input to both the FFA and STSp (Halgren et al., 1999; Haxby et al., 2000; Hoffman & Haxby, 2000). Indeed, Haxby et al. (2000) proposed that the right FFA receives most of its input information for face processing directly from the right OFA, albeit suggesting the presence of feedback mechanisms between these two areas (see also Ishai, Ungerleider, Martin, and Haxby, 2000). This hypothesis is consistent with a classical hierarchical and feedforward view of the visual system (Hubel and Wiesel, 1977), according to which the flow of visual information goes from more posterior visual areas to more anterior areas, with an increase of the receptive field and the complexity of the visual information represented. Finally, the STSp appears to be involved in the representation of changeable aspects of faces, such as facial expressions (eye and mouth movement), age and gender (Haxby et al., 2000; Hoffman & Haxby, 2000; Puce et al., 1998).

While the network of brain regions involved in perceptual aspects of face processing has been extensively investigated using functional neuroimaging, the neural substrates of semantic processing of faces (i.e., retrieving biographical knowledge about an individual) are much less understood. The neurofunctional model of face processing proposed by Haxby and colleagues (2000) suggested that face perception is divided into a «core system», including three bilateral regions in the occipitotemporal visual extrastriate cortex (FFA, OFA, and STSp), and an «extended system» including the intraparietal sulcus, auditory cortex, amygdala, insula, limbic system, and anterior temporal lobe region (ATL). The ATL, which is part of the «extended system», is considered to be associated with the representation of biographical knowledge. The ATL is a multimodal integration area involved in processing semantic information at an abstract and amodal level (Patterson et al., 2007), which exchanges information with limbic

structures and cortical areas of the occipitotemporal ventral identification pathway (Barbeau, Joubert and Felician, 2008). Several neuroimaging studies have shown bilateral ATL activation with a greater activity in the right hemisphere during semantic processing of famous faces (Damasio, Grabowski, Tranel, Hichwa, and Damasio, 1996; Gorno-Tempini & Price, 2001; Grabowski et al., 2001; Leveroni et al., 2000; Sergent et al., 1992), while activation was found only in the right ATL in one study (Nakamura et al., 2000), and only in the left ATL in two other studies (Gorno-Tempini, Cipolotti, and Price, 2000; Gorno-Tempini et al., 1998). Although these studies have clearly demonstrated activation in the ATL region during semantic processing of famous faces, none of them has, however, directly compare the perceptual processing of semantic processing while using the same task and instructions.

From a neuropsychological perspective, there have been reports of patients who suffered specific loss of person-based biographical knowledge following damage to the ATL region, typically predominating in the right hemisphere. Indeed, person-based semantic deficits or cross-modal agnosia for familiar persons is a rare neurological syndrome characterized by an inability to recognize familiar and famous people, irrespective of modality due to an underlying loss of semantic knowledge, whereas face perception typically remains intact (Joubert et al., 2006; Busigny, Robaye, Dricot, and Rossion, 2009; Gainotti, Barbier, and Marra, 2003; Evans, Heggs, Antoun, and Hodges, 1995). This condition has typically been documented within the context of a focal neurodegenerative condition, a right temporal variant of frontotemporal lobar degeneration (Joubert et al., 2006; Busigny, Robaye, Dricot, and Rossion, 2009; Gainotti, Barbier, and Marra, 2003), but it has also been reported in the context of other neurological conditions including herpes encephalitis (Hanley, Young, and Pearson, 1989) and epilepsy (Ellis, Young, and Critchley, 1989). This syndrome should be

distinguished from prosopagnosia, a syndrome characterized by an inability to recognize faces at the visual perceptual level and typically resulting from posterior occipitotemporal lesions (see Busigny et al, 2010, for a detailed case report and review). Therefore, dissociations in the neuropsychological literature have been reported where patients suffered, on the one hand, visual perceptual face recognition deficits associated with occipitotemporal lesions and, on the other hand, specific semantic disturbances in the identification of familiar and famous persons associated with damage to the ATL region. These results support the notion that although part of a common network, posterior occipitotemporal regions play a predominant role in visual perceptual aspects of face processing, whereas anterior temporal regions play a greater role in semantic aspects of person identification.

Based on this neuroimaging and neuropsychological evidence, the aim of this study was to directly compare the patterns of functional brain activation related to processing of famous faces (semantic) vs. processing of unknown faces (perceptual) using an implicit semantic categorization task during functional MRI. While brain activity was recorded using functional MRI, subjects were asked to carry out an experiment in which they had to make a categorization judgement task regarding occupation (e.g. actor, singer, prime minister) while they viewed unknown, famous, and scrambled faces. The hypothesis was that processing famous faces would elicit stronger activation in the ATL region than processing unknown faces, due to the key role of this region in processing semantic knowledge.

2. METHODS

Subjects

Fifteen subjects participated in the functional imaging study (age range 22-31 years, mean age = 25.4 ± 2.69 years, F/M = 10/5). All participants were right-handed, native French speaker, with negative history of neurological disease and mental illness. The study was approved by the Comité mixte d'éthique de la recherche du Regroupement Neuroimagerie/Québec (CMER-RNQ) of the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM). All participants gave written informed consent before taking part in the study.

Experimental Design

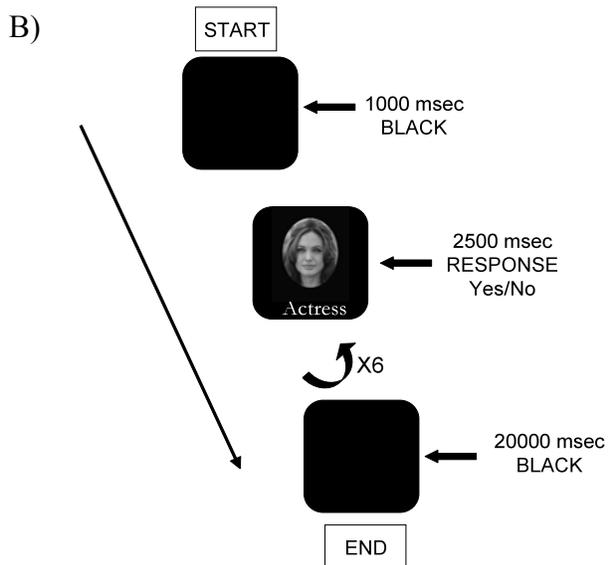
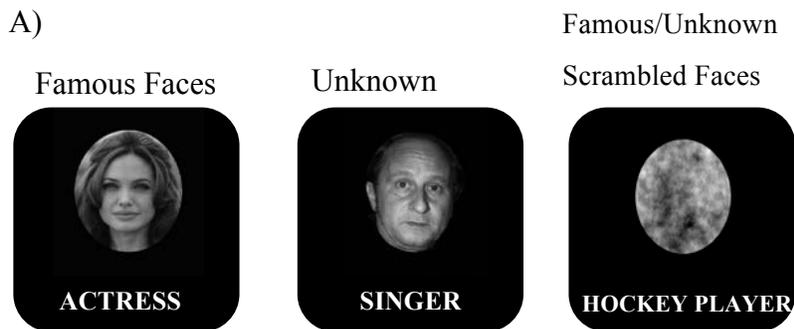
During fMRI acquisition, subjects were presented one-by-one a series of black and white pictures of famous, unknown or scrambled faces. Scrambled faces were obtained by Fourier transform in order to keep the same frequencies as the original picture. The pictures were placed in the upper part of the screen while the name of a specific semantic category was simultaneously presented in the lower part of the screen (see Figure 1). Each face was surrounded by a black oval mask in order to avoid differences in background (Gorno-Tempini and Price, 2001). The subjects were asked to perform a category judgment task, whereby they had to indicate whether or not the photograph presented corresponded to the semantic category that appeared below. The subjects were instructed to respond 'Yes' or 'No' by pressing either of the two different buttons of the response box, connected to a laptop outside the MR room to record accuracies and reaction times. The semantic labels were specific (e.g. comedian, singer, soccer player, TV host, etc.) rather than general (politics, show business, sports, etc.). When an unknown or scrambled face appeared on the screen, subjects had to answer randomly either

‘Yes’ or ‘No’ using the response box to the same occupation semantic labels that was presented below the picture (e.g. comedian, singer, soccer player, TV host, etc.). This procedure was selected so as to be able to compare directly the different conditions.

The fMRI experimental design was a block design. Each block consisted of 6 stimuli belonging to one of the conditions: famous faces (FF), unknown faces (UF), famous scrambled faces (FSF) or unknown scrambled faces (USF) (see Figure 1). Stimuli were each displayed for 2500 msec and separated from one another by inter-stimulus intervals of 1000 msec. Each task block thus lasted 20s, while the inter-block interval lasted 20 seconds (see Figure 1). A run consisted of 16 blocks (4 FF, 4 UF, 4 FSF, and 4 USF blocks) presented in a different order from one run to another, for a total of 640 seconds (see Figure 1). The first 5 subjects carried out 2 runs, while the 10 next subjects carried out 3 runs in order to increase number of stimuli and the chance of detecting significant differences between conditions.

For each famous or unknown face, a scrambled face was derived with the same spatial frequencies as in the original face. Therefore, each baseline condition (FSF and USF) was matched to either experimental condition for spatial frequencies, allowing to exclude basic visual processes not specifically involved in face recognition. In regards to famous faces, half of semantic labels were correct (e.g. Demi Moore – actress), and half were incorrect (e.g. Saku Koivu – TV host). Regarding unknown and scrambled faces, Yes or No responses were obviously not relevant, but ensured that the same task was used across conditions.

Figure 1. Experimental design. **A.** fMRI stimuli for famous, unknown or scrambled faces. **B.** Experimental design for one block. **C.** Experimental design for one run.



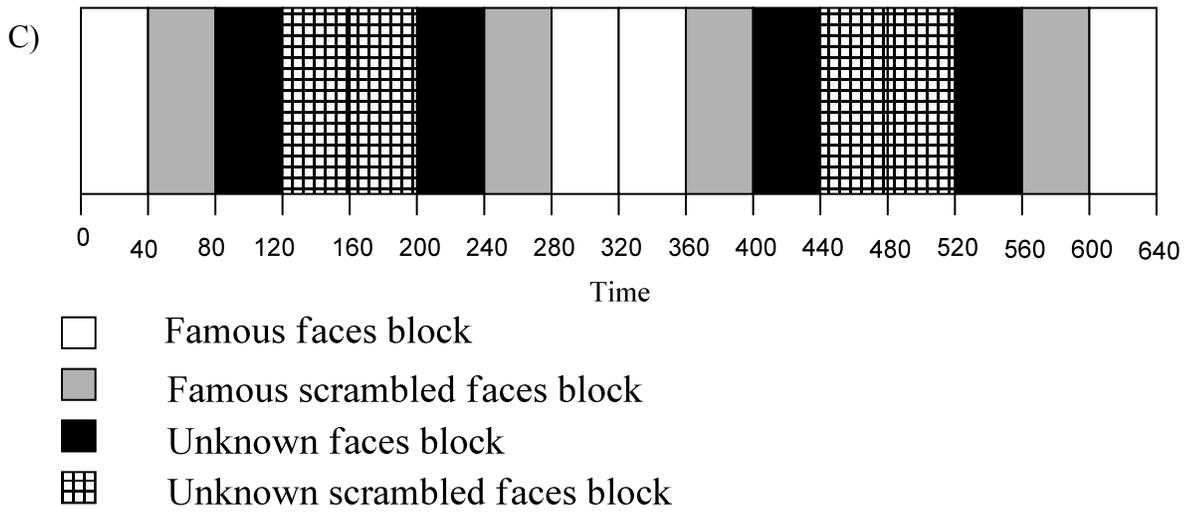


Image acquisition

MRI images were obtained on a 3T Siemens Trio MRI (Siemens, Erlangen, Germany) at the *Unité de neuroimagerie fonctionnelle* (UNF) of the Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal. A 12-channel head coil equipped with a mirror allowing to see the visual stimuli projected on a black screen was used, and the head of the subject was thoroughly padded in the coil to reduce head motion. For each run, T2-weighted functional images were acquired using an EPI pulse sequence, in an axial plane aligned with the hippocampus, using the following parameters: TE/TR = 30/4010 ms, Flip angle = 90°, Matrix = 128x128 mm, voxel size = 2x2x2 mm³, slice gap = 0.5 mm, number of slices = 45 (ascending interleaved acquisition). A total of 3 and 2 EPI runs were respectively acquired for ten and five participants. A volumetric magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequence was then used to acquire a high resolution T1-weighted 3D anatomical image, using the following parameters: TR = 2.3 sec, TE = 2.91 ms, flip angle = 9°, FOV = 256 x 256, voxel size = 1x1x1 mm³.

fMRI Data Analysis

Image Preprocessing

The functional data were preprocessed and analyzed using SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Each participant's functional volumes were realigned to the first functional volume of the session using six-parameter rigid body transformations, and coregistered to the high-resolution T1-weighted anatomical image. The coregistered structural images were then segmented into grey matter, white matter and cerebrospinal fluid. An average subject-based template was created using DARTEL (Ashburner, 2007). All functional and anatomical images were normalized using the resulting template, which was generated from the structural scans. Finally, spatial smoothing was applied on all functional images with a Gaussian kernel, 8 mm full-width at half-maximum (FWHM).

Statistical Analysis

We used a two-stage random effect approach to ensure generalize ability of the results at the population level (Penny and Holmes, 2003). For each subject, brain responses were estimated using the fixed-effect general linear model (GLM) with a boxcar function for each task block convolved with the canonical hemodynamic response function (HRF). The four types of task block (famous faces, FF; famous scrambled faces, FSF; unknown faces, UF; and unknown scrambled faces, USF) were modelled as separate variables and the six movement parameters were included in the model as covariates of no interest. Functional runs were high-pass filtered with a cut-off period of 256 s to account for slow drifts. Model parameters were estimated using Restricted Maximum Likelihood (ReML) using an autoregressive AR(1)

model to correct for non-sphericity arising from serial correlations. Linear contrasts tested 1) the main effects of each type of task block (e.g., FF), 2) the direct comparisons between them (e.g., FF - FSF), and 3) the interaction effect (i.e., [FF - FSF]-[UF - USF]). The linear contrasts that generated statistical parametric maps [SPM(T)] at the subject level were then entered into a second-level analysis, corresponding to a random-effect model and accounting for inter-subject variance.

At the group level, we first looked for the effect of perceptual processing for both famous and unknown faces and semantic processing for famous faces. The effect of the face semantic processing relative to the baseline was identified by the conjunction between (FF - FSF) \cap (UF - USF), which revealed common differences in activation in both contrasts. A significant activation of the occipitotemporal visual extrastriate cortex would be compatible with the role of these regions in perceptual processing of both famous and unknown faces. Secondly, we investigated the effect of semantic processing for famous faces. The effect of famous faces semantic processing relative to baseline compared to unknown faces perceptual processing relative to baseline was identified by the interaction (FF - FSF) - (UF - USF). This analysis was aimed at revealing the pattern of brain activations associated with semantic processing relative to perceptual processing. Since the same semantic task was used for famous, unknown and scrambled faces, the direct comparisons between (FF - FSF) and (UF - USF) was assumed to eliminate activation due to basic visual processes as well as perceptual aspects of face recognition. Therefore, it was assumed that greater activation of the ATL for the famous faces relative to the unknown faces would indicate a role of this region in person-based semantic knowledge rather than in perceptual processing of faces.

When the whole brain was explored, a level of significance of $p < 0.05$ FWE (family-wise error) corrected for multiple comparisons was applied. Based on a priori from previous studies (Brambati et al., 2010; Damasio et al., 1996; Gorno-Tempini et al., 2000; Gorno-Tempini & Price, 2001; Gorno-Tempini et al., 1998; Grabowski et al., 2001; Leveroni et al., 2000; Nakamura et al., 2000; Sergent et al., 1992), a less conservative threshold of $p < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons was adopted within the anterior temporal lobes (ATL). Indeed, using fMRI to probe the function of this region is known to be problematic. The fMRI signal is distorted near air-filled cavities, such as sinuses, due to discrepancies in the magnetic susceptibility across different tissue types (e. g. bones, air, water). This «susceptibility artifact» leads to a loss of signal from the ATL (both spatial distortion and signal break up if using gradient EPI), potentially explaining the absence of ATL activation in many fMRI studies of semantic memory (Devlin et al., 2000; Schmithorst, Dardzinski & Holland, 2001).

3. RESULTS

Behavioral Results

Accuracy and reaction times in performing our perceptual and semantic task were recorded. Accuracy (expressed in percentage of correct responses) was based on the first response given by the subjects. If the participant responded after the time limit allowed, the response was considered as an error. For the analysis of reaction times (RT), only RT of correct responses were included in the analysis.

In order to test differences in terms of accuracy and RT between the type of face presented (FF, UF, FSF, and USF), a one-way analysis of variance (ANOVA) statistical design was used. A Levene test was used to assess homogeneity of variances. When variances

were homogeneous, significant main effects were analyzed using Tukey's honestly significant difference (HSD). Results of the behavioral measures for the four conditions and significant main effects are presented and summarized in Table 1. Results indicate that both FF and UF require significantly longer RT than FSF and USF (FF = 1378.78 msec \pm 185.01, UF = 1314.78 msec \pm 299.85, FSF = 767.32 msec \pm 237.47, USF = 759.28 msec \pm 216.65, $F(3, 56) = 30.12$, $p < 0.001$), and that FF have significantly lower accuracy than UF, FSF and USF (FF = 0.89 \pm 0.07, UF = 0.99 \pm 0.03, FSF = 0.98 \pm 0.03, USF = 1.00 \pm 0.01, $F(3, 56) = 24.54$, $p < 0.001$).

Table 1. Reaction times and accuracy scores in the perceptual and semantic tasks.

	FF	UF	FSF	USF	$F(dl)$	p
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)		
RT	1378.78 ^a (185.01)	1314.78 ^a (299.85)	767.32 (237.47)	759.28 (216.65)	30.12 (3,56)	$p < 0.001$
Accuracy	0.89 ^b (0.07)	0.99 (0.03)	0.98 (0.03)	1.00 (0.001)	24.54 (3,56)	$p < 0.001$

RT: Reaction time; SD: Standard deviation

^a $p < 0.001$ between semantic and perceptual condition vs. scrambled conditions

^b $p < 0.001$ between semantic condition vs. perceptual and scrambled conditions

FMRI results

Effect of perceptual and semantic processing of faces

The conjunction analysis, (FF - FSF) \cap (UF - USF), revealed significant bilateral activations common to both conditions in the occipital, lingual, and fusiform gyri, as well as in the

parahippocampal gyri, right frontal gyrus, and left anterior temporal lobe ($p^{\text{FWE}} < 0.05$) (see Table 2 and Fig. 2).

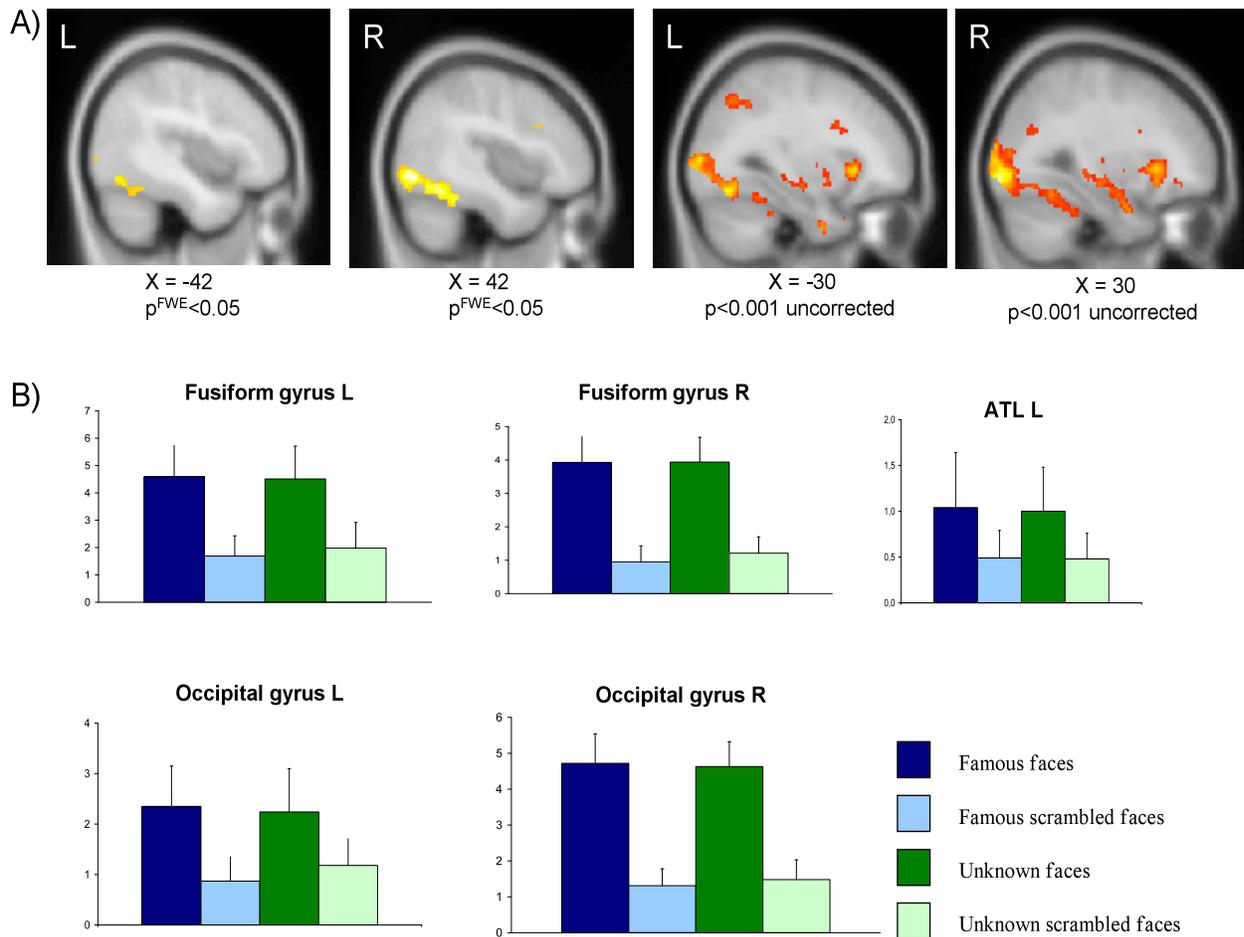
Table 2. Areas of activation common to both famous and unknown faces reflecting perceptual and semantic processing (FF-FSF) \cap (UF-USF) (conjunction analysis) ($p < 0.05$ FWE corrected).

Brain Regions (BA)	Coordinates			Z-score
	X	Y	Z	
R Fusiform Gyrus (37)	40	-54	-14	6.83
L Fusiform Gyrus (37)	-40	-68	-14	6.84
R Inferior Occipital Gyrus (19)	42	-74	-8	6.95
L Inferior Occipital Gyrus (19)	-34	-78	-8	4.99
R Middle Occipital Gyrus (19)	38	-84	10	6.14
L Middle Occipital Gyrus (19)	-42	-86	2	5.02
R Lingual Gyrus (18)	30	-92	-4	6.33
L Lingual Gyrus (18)	-32	-68	-14	6.82
L Anterior Superior Temporal Gyrus (38)	-30	16	-32	3.30*
R Inferior frontal gyrus (45)	46	28	16	5.62
R Middle frontal gyrus (9)	42	22	30	5.04
R Parahippocampal gyrus (28)	20	-6	-14	4.90
L Parahippocampal gyrus (28)	-18	-8	-14	5.46
R Insula (13)	30	24	2	5.22

Abbreviations: BA = Brodmann area; L = left; R = right.

** $p < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons*

Figure 2. Pattern of activation in the conjunction analysis (FF - FSF) \cap (UF - USF) **A.** Functional results were superimposed to a T1 canonical template and anatomical localization was based on visual inspection of the data with reference to the atlas of Talairach. Results show a network of commonly activated structures during famous and unknown face processing, which includes the occipitotemporal region bilaterally (occipital, lingual, and fusiform gyri), parahippocampal gyrus, frontal gyrus, and left anterior temporal lobe. Abbreviation: FF = famous faces; FSF = famous scrambled faces; UF = unknown faces; USF = unknown scrambled faces. **B.** Bar graph of beta values from the local maxima in the regions of interest.



Effect of semantic vs. perceptual processing of faces

When FF semantic processing relative to baseline was compared directly to UF perceptual processing relative to baseline ((FF - FSF) - (UF - USF) contrast), no significant difference in activation was found at $p^{FWE} < 0.05$. However, when we looked specifically at the ATL region

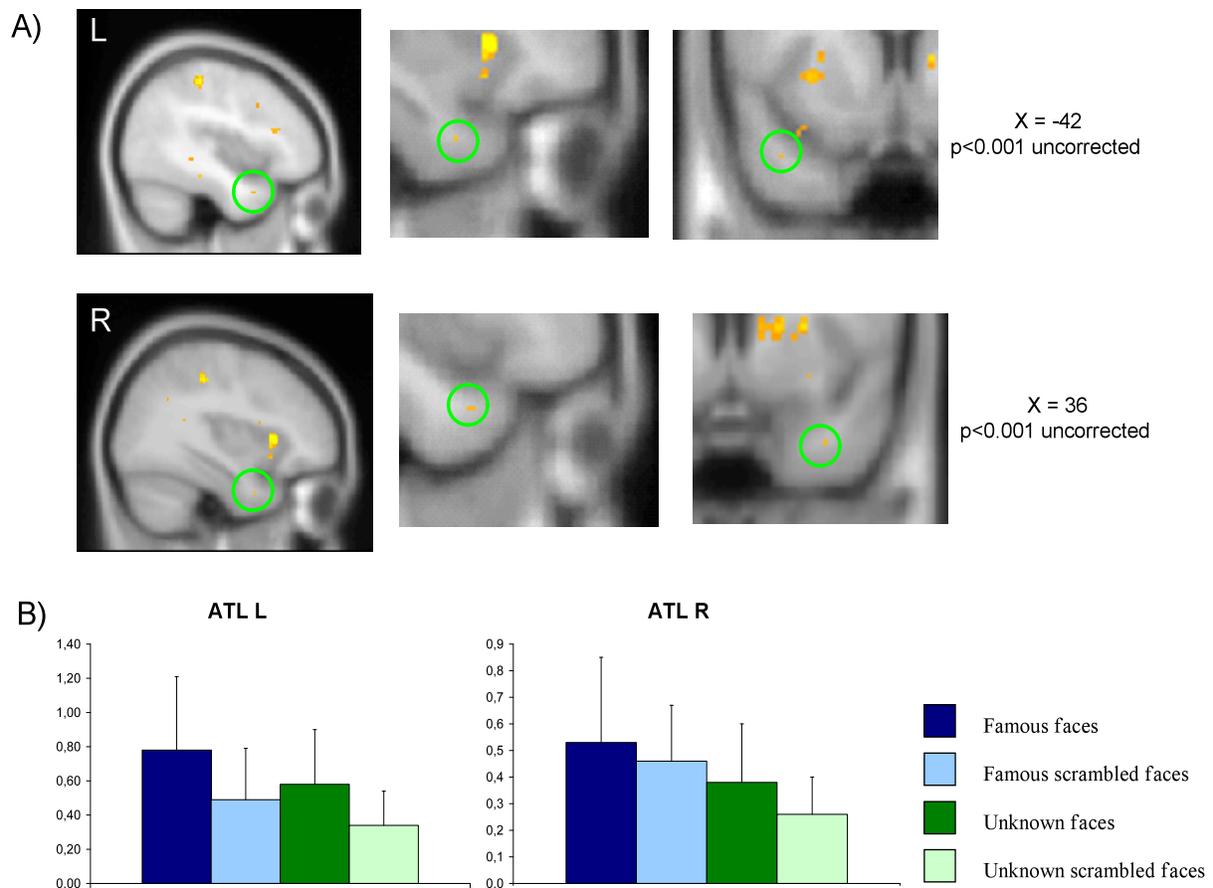
with a less conservative threshold of $p < 0.001$ uncorrected, (as in previous studies, Brambati et al., 2010; Damasio et al., 1996; Gorno-Tempini et al., 2000; Gorno-Tempini & Price, 2001; Gorno-Tempini et al., 1998; Grabowski et al., 2001; Leveroni et al., 2000; Nakamura et al., 2000; Sergent et al., 1992), bilateral activations were found in this region, indicating that a region within the ATL bilaterally was more activated during processing of famous faces than during processing of unknown faces. When looking at the reverse comparison ((UF - USF) - (FF - FSF)), no brain regions showed significant differences in activation at the same threshold ($p < 0.001$ uncorrected) (see Table 3 and Fig. 3).

Table 3. Activation within the anterior temporal lobe (ATL) region when direct contrasts were applied (FF-FSF) - (UF-USF) ($p < 0.001$ uncorrected for multiple comparison).

Brain Regions (BA)	Coordinates			Z-score
	X	Y	Z	
R Anterior Superior Temporal Gyrus (38)	36	6	-32	3.32
L Anterior Superior Temporal Gyrus (38)	-42	10	-28	3.25

Abbreviations: BA = Brodmann area; L = left; R = right.

Figure 3. Patterns of activation in the (FF - FSF) - (UF - USF) contrast. A. Functional results were superimposed to a T1 canonical template in sagittal and coronal planes and anatomical localization was based on visual inspection of the data with reference to the atlas of Talairach. The results show that the bilateral anterior temporal lobes were more activated during processing of famous faces compared to unknown faces (green circles). Abbreviation: FF = famous faces; FSF = famous scrambled faces; UF = unknown faces; USF = unknown scrambled faces. B. Bar graph of beta values from the local maxima in ATL regions.



4. DISCUSSION

The aim of this study was to gain a better understanding of the neurofunctional mechanisms involved in perceptual vs. semantic aspects of face processing. To this aim, we recorded fMRI activation of young, healthy subjects while they processed famous, unknown, and scrambled faces. The results showed that: 1) significant activation of bilateral regions in the occipitotemporal visual extrastriate cortex was observed during both perceptual and semantic

processing of faces; 2) significant activation of the left ATL occurred during both perceptual and semantic processing of faces; 3) increased bilateral activation of the ATL was observed in the semantic face processing task relative to the perceptual face processing task.

As a first step we performed a conjunction analysis in order to delineate the pattern of brain activation associated with both perceptual and semantic processing of unknown and famous faces. Significant activations were observed in the occipitotemporal visual extrastriate cortex. This region, described by Haxby et al. (2000) as the «core system» of face processing, plays a key role in various aspects of face perception. The most significant peaks of activation were observed bilaterally in the regions of the fusiform gyrus, responsible for global face categorization and the perception of face identity (Haxby, Hoffman, and Gobbini, 2000; Hoffman & Haxby, 2000; Rossion, Schiltz, & Crommelinck, 2003; Rossion et al., 2000; Rossion et al., 2003; Sergent et al., 1992), and in the inferior occipital gyrus, responsible for a fine-grained analysis of facial features (Halgren et al., 1999; Haxby et al., 2000; Hoffman & Haxby, 2000). Outside this «core system», significant activations were observed in the right middle and inferior frontal gyrus. It has been suggested that the inferior frontal gyrus play a role in semantic processing (Bright, Moss, & Tyler, 2004; Perani et al., 1999; Thierry, Giraud and Price, 2003), more specifically in the executive aspects of semantic cognition (Jefferies, 2013). In addition, the conjunction analysis demonstrated that the left ATL was activated during processing of both unknown and famous faces at the pre-established threshold of significance. Although this result may be surprising, this can potentially be explained by the nature of our task. Indeed, participants had to perform a semantic category judgment task, regardless of the type of faces presented (famous or unknown). Therefore, due to the semantically-oriented nature of the task, the semantic network may have been activated

automatically during perceptual processing of unknown faces. An alternative interpretation may be that the ATL region may play an undetermined role in some aspects of perceptual processing of faces (Barton, Zhao & Keenan, 2003; Barton, 2008). Indeed, patient TS, a 33-year-old woman who suffered a severe closed head injury and bilateral ATL lesions, sparing the lingual and fusiform gyri bilaterally, showed some difficulties in face perception in addition to her significant impairment in face memory, face familiarity and famous face recognition. She was impaired on matching unfamiliar faces, as measured with the Benton Face Recognition Test, and had some difficulties with the global relations between facial parts with simultaneously presented faces. More recently, Busigny and colleagues (Busigny et al., 2014) tested patient LR, a 60-year-old man who had a car accident at the age of 19 and suffered damage to the anterior and inferior sections of the right temporal lobe, affecting the amygdala, but sparing posterior regions including the fusiform gyrus. LR performed several experiments involving faces processing and the results showed that face perception can be specifically impaired following brain damage to the right anterior temporal lobe, sparing posterior regions. The nature of LR's impairment appears to concern holistic perception of individual faces, as is observed in cases of prosopagnosia with posterior brain damage. These studies provide new insights on the role of the ATL region, suggesting that this region may play a role in specific aspects of perceptual processing of faces, in addition to its role in semantic memory, although this question clearly merits further investigation.

Beyond this common activation in the face network, the direct comparison between famous and unknown faces, relative to their baseline, revealed greater bilateral activation in the ATL region when famous faces were processed. Therefore, since a stronger activation in this region was found during semantic processing of famous faces, these results support the

idea that the ATLs are involved to a greater extent in processing person-based semantic knowledge than in perceptual aspects of face processing, with the right ATL being slightly more activated than the left ATL. These results are congruent with several previous imaging studies which have demonstrated bilateral ATL activation with a greater activity in the right hemisphere during semantic processing of famous faces (Damasio et al., 1996; Gorno-Tempini & Price, 2001; Grabowski et al., 2001; Leveroni et al., 2000; Sergent et al., 1992). Results of the current study are also in accord with a recent fMRI and functional connectivity study (Brambati et al., 2010), in which the authors modulated the level of specificity (general versus specific) of semantic processing that was required for retrieving biographical knowledge upon presentation of famous faces. The subjects had to make a semantic judgment concerning occupation either at a general level (politics, sports, artist) or at a specific level (president, football player, actor, singer). Results showed activation within a network of face-responsive regions including the occipitotemporal region and the ATL region, with activity predominating in the right hemisphere. Results also showed that ATL activation was modulated by the specificity of semantic processing required, and that there were bidirectional connections between posterior and anterior temporal regions during semantic processing of famous faces, suggesting a constant interaction between regions of this network. In summary, results of the current study thus provide new direct evidence using fMRI in favor of the role of the ATLs in semantic processing of famous faces, and argue in favor of the view that there is a posterior to anterior gradient in processing perceptual vs. semantic information (Joubert et al., 2004). Although some previous studies have reported fMRI activation in this region during famous face processing, this is the first study to our knowledge to have directly compared processing of unknown vs. famous faces using the same task and instructions.

Results of this study are also supported by data from the neuropsychological literature. In fact, there have been case reports of patients suffering from selective semantic loss of knowledge for famous and familiar persons, with atrophy predominating in the right ATL. Indeed, over the last twenty years there has been a series of case-studies of patients presenting with progressive person-based semantic deficits (also referred to as cross-modal agnosia for familiar persons) with lesions restricted to or predominant in the right ATL, mainly in the context of progressive focal cortical atrophy (Busigny, et al., 2009; Gainotti et al., 2003; Gainotti, Ferraccioli, Quaranta, and Marra, 2008; Gorno-Tempini, et al., 2004; Joubert et al., 2006; Joubert et al., 2003; Joubert et al., 2004), but also in herpes encephalitis (Hanley et al., 1989; Warrington & McCarthy, 1988) and temporal lobectomy (Ellis et al., 1989). Patients with person-based semantic deficits present with a progressive and relatively selective impairment in their ability to recognize and identify familiar people (e.g. family, friends, relatives) and famous people (e.g. actors, singers, politicians) not only from their face, but also their name (Barbarotto, Capitani, Spinnler, and Trivelli, 1995; Evans et al., 1995; Gentileschi, Sperber, and Spinnler, 2001; Joubert et al., 2004; 2006) or their voice (Barbarotto et al., 1995; Evans et al., 1995; Joubert et al., 2006; Gainotti et al., 2003). This multimodal impairment has been interpreted as reflecting a loss of semantic knowledge about familiar and famous persons, rather than a difficulty at the level of face perception restricted to the visual modality. This progressive clinical syndrome has been considered to reflect an atypical form (right-hemisphere variant) of semantic dementia (Snowden, Goulding, & Neary, 1989; Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992), more recently coined semantic-variant of primary progressive aphasia (sv-PPA) (Gorno-Tempini et al., 2011). Thus, neuropsychological case studies of such patients have brought valuable insights into our understanding of the cognitive

and neural architecture of person recognition, and have highlighted the distinct role of the right ATL in memory representations and knowledge of known persons.

Person-based semantic deficits should also be distinguished from prosopagnosia, a disorder affecting specifically the identification of faces, despite normal intellectual abilities and apparently normal recognition of other object categories (Bodamer, 1947; Hecaen & Angelergues, 1962; McNeil & Warrington, 1993). This impairment is typically limited to the visual modality, the patient usually being able to recognize someone by his or her voice or name (Barbeau, et al., 2008). Typically, prosopagnosia is caused by bilateral posterior occipitotemporal lesions (lingual, fusiform, and parahippocampal gyrus), but a selective right hemisphere lesion can be sufficient and is considered necessary to cause a prosopagnosic impairment (Bouvier & Engel, 2006; Busigny, Joubert, Felician, Ceccaldi, and Rossion, 2010; De Renzi, Perani, Carlesimo, Silveri, and Fazio, 1994; Sergent & Signoret, 1992; Uttner, Bliem, and Danek, 2002). A unilateral lesion in the left hemisphere is usually not associated with prosopagnosia, except in rare cases (Mattson, Levin, and Grafman, 2000; Wright, Wardlaw, Young, and Zeman, 2006).

From a clinical and neuropsychological perspective, the distinction between occipitotemporal regions devoted to perceptual aspects of face processing vs. the ATL region dedicated to person-based conceptual knowledge (name, biographical information, etc.) has been further highlighted in the longitudinal study of a progressive prosopagnosia patient who initially had a face recognition deficit due to impaired configurational face processing abilities associated with atrophy predominating in the right fusiform gyrus (Joubert et al., 2003). Over the course of the disease, this patient developed a progressive loss of biographical knowledge about familiar and famous persons in addition to his perceptual impairment, and this semantic

loss was associated with significant atrophy in the right ATL region (Joubert et al., 2004). This study provided further evidence in favor of the role of the posterior occipitotemporal region in configurational face perception and the role of the right ATL region in person biographical knowledge.

5. CONCLUSION

In conclusion, this study aimed to directly compare processing of famous faces vs. unknown faces in an attempt to better distinguish the neurofunctional mechanisms involved in perceptual vs. semantic aspects of face identification. Both perceptual and semantic processing of unknown and famous faces activated the «core system», as well as a specific region of the «extended system», the ATL. However, greater bilateral activation within the ATL was observed during semantic processing of famous faces, highlighting the role of this region in person-based semantic processing. Further studies will be needed to better understand the neural mechanisms associated with semantic processing of faces.

ACKNOWLEDGEMENTS

JB was supported by a FQR-S doctoral award. SJ was supported by the Fonds de recherche du Québec en santé (FRQ-S) and by the Réseau de Bioimagerie du Québec (RBIQ). We would like to thank Drs. Thomas Busigny, Bruno Rossion, Ouri Monchi, and Thomas Jubault, for very helpful comments concerning the methodological design of the study.

REFERENCES

- Ashburner J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1), 95-113.
- Barbarotto, R., Capitani, E., Spinnler, H., Trivelli, C. (1995). Slowly progressive semantic impairment category specificity. *Neurocase*, 1, 107-119.
- Barbeau, S., Joubert, S., Felician, O. (2008). *Traitement et reconnaissance des visages : Du percept à la personne*. Solal edn, Marseille.
- Barton, J.J.S. (2008). Structure and function in acquired prosopagnosia: Lessons from a series of 10 patients with brain damage. *Journal of Neuropsychology*, 2, 197-225.
- Barton, J.J.S., Zhao, J., Keenan, J.P. (2003). Perception of global facial geometry in the inversion effect and prosopagnosia. *Neuropsychologia*, 41, 1703-1711.
- Bodamer, J. (1947). Die-prosop-agnosie. *Arch Psychiat Nerv*, 179, 6-54. English translation by Ellis, H. D., Florence, M. (1990). *Cogn Neuropsychol*, 7, 81-105.
- Bouvier, S. E., Engel, S. A. (2006). Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cereb cortex*, 16, 183-191.
- Brambati, S. M., Benoit, S., Monetta, L., Belleville, S., Joubert, S. (2010). "The role of the anterior temporal lobes in the Semantic Network." *Neuroimage*, 53(2), 674-681.
- Bright, P., Moss, H. E., Tyler, L. K. (2004). Unitary vs multiple semantics: PET studies of word and picture processing. *Brain and Language*, 89, 417-432.
- Bruce, V. Young, A. (1986). Understanding face recognition. *British Journal of Psychology*, 77, 305-327.
- Busigny, T., Joubert, S, Felician, O., Ceccaldi, M, Rossion, B. (2010). Holistic perception

- of the individual face is specific and necessary: Evidence from an extensive case study of acquired prosopagnosia. *Neuropsychologia*, 48, 4057-4092.
- Busigny, T., Robaye, L., Dricot, L., Rossion, B. (2009). Right anterior temporal atrophy and person-based semantic defect: A detailed case study. *Neurocase*, 15(6), 485-508.
- Busigny, T., Van Belle, G., Jemel, B., Hosein, A., Joubert, S., Rossion, B. (2014). Face-specific impairment in holistic perception following focal lesion of the right anterior temporal lobe. *Neuropsychologia*, article in press.
- Chao, L. L., Martin, A., Haxby, J. V. (1999). Are face-responsive regions selective only for faces? *Neuroreport*, 10, 2945-2950.
- Damasio, H., Grabowski, T.J., Tranel, D., Hichwa, R.D., Damasio, A.R. (1996). A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, 380, 499-505.
- De Renzi, E., Perani, D., Carlesimo, G. A., Silveri, M. C., Fazio, F. (1994). Prosopagnosia can be associated with damage confined to the right hemisphere – an MRI and PET study and a review of the literature. *Neuropsychologia*, 32(8), 893-902.
- Devlin, J. T., Russell, R. P., Davis, M. H., Price, C. J., Wilson, J., Moss, H. E. et al. (2000). Susceptibility-induced loss of signal: Comparing PET and fMRI on a semantic task. *Neuroimage*, 11, 589-600.
- Ellis, A. W., Young, A. W., & Critchley, E. M. (1989). Loss of memory for people following temporal lobe damage. *Brain*, 112 (Pt 6), 1469-1483.
- Evans, J. J., Heggs, A. J., Antoun, N., Hodges, J. R. (1995). Progressive prosopagnosia associated with selective right temporal lobe atrophy. A new syndrome? *Brain*, 118 (Pt 1), 1-13.
- Gainotti, G., Barbier, A., Marra, C. (2003). Slowly progressive defect in recognition of

- familiar people in a patient with right anterior temporal atrophy. *Brain*, 126(Pt 4), 792-803.
- Gainotti, G., Ferraccioli, M., Quaranta, D., Marra, C. (2008). Cross-modal recognition disorders for persons and other unique entities in a patient with right fronto-temporal degeneration. *Cortex*, 44(3), 238-248.
- Gauthier, I., Tarr, M. J., Moylan, J., Skudlarski, P., Gore, J. C., Anderson, A. W. (2000a). The fusiform "face area" is part of a network that processes faces at the individual level. *J Cogn Neurosci*, 12(3), 495-504.
- Gentileschi, V., Sperber, S., Spinnler, H. (2001). Crossmodal agnosia for familiar people as a consequences of right infero-pool temporal atrophy. *Cognitive Neuropsychology*, 18, 439-463.
- Gorno-Tempini, M.L., Ciolotti, L., Price, C.J. (2000). Category differences in brain activation studies: where do they come from? *Proc Biol Sci.*, 267, 1253-1258.
- Gorno-Tempini, M.L, Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F. et al. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variant. *Neurology*, 76, 1006-1014.
- Gorno-Tempini, M.L. Price, C.J. (2001). Identification of famous faces and buildings: a functional neuroimaging study of semantically unique items. *Brain*. 124, 2087-2097.
- Gorno-Tempini, M.L., Price, C.J., Josephs, O., Vandenberghe, R., Cappa, S.F., Kapur, N., et al. (1998). The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain*, 121 (Pt 11), 2103-2118.
- Gorno-Tempini, M. L., Rankin, K. P., Woolley, J. D., Rosen, H. J., Phengrasamy, L.,

- Miller, B. L. (2004). Cognitive and behavioural profile in a case of right anterior temporal lobe neurodegeneration. *Cortex*, 40(4-5), 631-644.
- Grabowski, T.J., Damasio, H., Tranel, D., Boles Ponto, L.L., Hicwa, R.D., Damasio, A.R. (2001). A role for the left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. *Brain*, 13, 199-212.
- Halgren, E., Dale, A. M., Sereno, M. I., Tootell, R. B. H., Marinkovic, K., Rosen, B. (1999). Location of human face-selective cortex with respect to retinotopic areas. *Hum Brain Mapp*, 7, 29-37.
- Hanley, J. R., Young, A. W. & Pearson, N. A. (1989). Defective recognition of familiar people. *Cognitive Neuropsychology*, 6(2), 179-210.
- Haxby, J. V., Gobbini, M. I., Furey, M .L., Ishai, A., Schoutern, J. L., Pietrini, P. (2001). Distributed and overlapping representation of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science*, 293(5539), 2425-2430.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*, 4(6), 223-233.
- Haxby, J. V., Ungerleider, L. G., Clark, V. P., Schouten, J. L. Hoffman, E. A. Martin, A. (1999). The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. *Neuron*. 22(1), 189-199.
- Hodges, J.R, Patterson, K, Oxbury, S. Funnell, E. (1992). Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115, 1783-1806.
- Hoffman, E., Haxby, J. (2000). Distinct representation of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nature Neuroscience*. 3, 80-84.
- Hubel, D., Wiesel, T. (1977). Functional architecture of macaque monkey visual cortex.

Proc R Soc Lond B Biol Sci, 198, 1-59.

- Ishai, A., Schmidt, C. F., Boesiger, P. (2005). Face perception is mediated by a distributed cortical network. *Brain Research Bulletin*, 67, 87-93.
- Ishai, A., Ungerleider, L. G., Martin, A., Haxby, J. V. (2000). The representation of objects in the human occipital and temporal cortex. *J Cogn Neurosci*, 12 suppl 2, 35-51.
- Jefferies, E. (2013). The neural basis of semantic cognition: converging evidence from neuropsychology, neuroimaging and TMS. *Cortex*, 49(3), 611-625.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Ranjeva, J. P., Christophe, M, Didic, M, et al. (2006). The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia : Cognitive and neuroanatomical profile of three patients. *J Neurol*, 253(11), 1447-1458.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Sontheimer, A., Barton, J. J. Ceccaldi, M., et al. (2003). Impaired configurational processing in a case of progressive prosopagnosia associated with predominant right temporal lobe atrophy. *Brain*, 126(Pt 11), 2537-2550.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Sontheimer, A., Guedj, E., Ceccaldi, M., et al. (2004). Progressive prosopagnosia: clinical and neuroimaging results. *Neurology*, 63(10), 1962-1965.
- Kanwisher, N., McDermott, J., Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci.*, 17, 4302-4311.
- Leveroni, C.L., Seidenberg, M., Mayer, A.R., Mead, L.A., Binder, J.R., and Rao, S.M.

- (2000). Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *Journal of Neuroscience*, 20, 878-886.
- Mattson, A. J., Levin, H. S., Grafman, J. (2000). A case of prosopagnosia following moderate closed head injury with left hemisphere focal lesion. *Cortex*, 36, 125-137.
- McCarthy, G., Puce, A., Gore, J. C., Allison, T. (1997). Face-specific processing in the human fusiform gyrus. *J Cogn Neurosci*, 9, 605-610.
- Nakamura, K., Kawashima, R., Sato, N., Nakamura, A., Sugiura, M., Kato, T., et al. (2000). Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing: A PET study. *Brain*, 123 (Pt 9), 1903-1912.
- Patterson, K., Nestor, P.J., Rogers, T.T. (2007). "Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain." *Nat Rev Neurosci* 8(12), 976-87.
- Penny, W.D., Holmes, A.P. (2003). Random effects analysis. In Human Brain Function, R.S.J. Frackowiak, K.J. Friston, C.D. Frith, R. Dolan, C.J. Price, S. Zeki, J. Ashburner, and W.D. Penny, eds. (San Diego (CA): Academic Press).
- Perani, D., Schnur, T., Tettamanti, M., Gorno-Tempini, M., Cappa, S. F., Fazio, F. (1999). Word and picture matching: a PET study of semantic category effects. *Neuropsychologia*, 37, 293-306.
- Puce, A., Allison, T., Bentin, S., Gore, J. C., McCarthy, G. (1998). Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. *J Neurosci*, 18(6), 2188-99.
- Rossion, B., Caldara, R., Seghier, M, Schuller, A-M., Lazeyras, F., Mayer, E. (2003). A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain*, 126, 2381-2395.

- Rossion, B., L. Dricot, Devolder, A., Bodart, J. M., Crommelinck, M., de Gelder, B. et al. (2000). Hemispheric asymmetries for whole-based and part-based face processing in the human fusiform gyrus. *J Cogn Neurosci.*, *12(5)*, 793-802.
- Rossion, B., Schiltz, C., Crommelinck, M. (2003). The functionally defined face areas are sensitive to long-term visual familiarity. *Neuroimage*, *19*, 877-883.
- Schmithorst, V. J., Dardzinski, D. J., Holland, S. K. (2001). Simultaneous correction of ghost and geometric distortion artifacts in EPI using a multi-echo reference scan. *IEEE Transactions of Medical Imaging*, *20*, 535-539.
- Sergent, J., Ohta, S., MacDonald, B. (1992). Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain*, *115*, 15-36.
- Sergent, J., Signoret, J.-L. (1992). Varieties of functional deficits in prosopagnosia. *Cereb Cortex*, *2*, 375-388.
- Snowden, J. S., Goulding, P. J., Neary, D. (1989). Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, *2(3)*, 167-182.
- Thierry, G., Giraud, A. L. Price, C. (2003). Hemispheric dissociation in access to the human semantic system. *Neuron*, *38*, 499-506.
- Uttner, I., Bliem, H., Danek, A. (2002). Prosopagnosia after unilateral right cerebral infarction. *J Neurol*, *249*, 933-935.
- Warrington, E. K. McCarthy, R. A. (1988). The fractionation of retrograde amnesia. *Brain Cogn*, *7(2)*, 184-200.
- Wright, H., Wardlaw, J., Young, A. W., Zeman, A. (2006). Prosopagnosia following nonconvulsive status epilepticus associated with a left fusiform gyrus malformation. *Epilepsy Behav*, *9(1)*, 197-203

**Article 2: The relation between depressive symptoms and semantic memory
in amnesic mild cognitive impairment and in late-life depression**

Julie Brunet, Carol Hudon, Joël Macoir, Sylvie Belleville, François Rousseau, Rémi W. Bouchard, Louis Verret, Howard Chertkow, Céline Chayer, Marie-Jeanne Kergoat, et Sven Joubert.

Journal of the International Neuropsychological Society (JINS) 2011, Vol. 17, 1–10

The relation between depressive symptoms and semantic memory in amnesic mild cognitive impairment and in late-life depression

Julie Brunet^{1,2}, Carol Hudon^{3,4}, Joël Macoir^{4,5}, Sylvie Belleville^{1,2}, François Rousseau⁴, Rémi W. Bouchard⁶, Louis Verret⁶, Howard Chertkow⁷, Céline Chayer^{8,9,10}, Marie-Jeanne Kergoat^{2,8,10}, Sven Joubert^{1,2}

¹ Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

² Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal, Canada

³ École de psychologie, Université Laval, Québec, Canada

⁴ Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard, Québec, Canada

⁵ Département de réadaptation, Université Laval, Québec, Canada

⁶ Clinique de la mémoire, Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHA de Québec, Québec, Canada

⁷ Department of Neurology, McGill University & Lady Davis Institute, Jewish General Hospital
Montréal, Canada

⁸ Département de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

⁹ Clinique de Mémoire de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Canada

¹⁰ Clinique de Cognition de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Québec, Canada

Abstract

Semantic deficits have been documented in the prodromal phase of Alzheimer's disease, but it is unclear whether these deficits are associated with non-cognitive manifestations. For instance, recent evidence indicates that cognitive deficits in elders with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) are modulated by concomitant depressive symptoms. The purposes of this study were to (i) investigate if semantic memory impairment in aMCI is modulated according to the presence (aMCI-D group) or absence (aMCI group) of depressive symptoms, and (ii) compare semantic memory performance of aMCI and aMCI-D groups to that of patients with late-life depression (LLD). Seventeen aMCI, 16 aMCI-D, 15 LLD, and 26 healthy control participants were administered a semantic questionnaire assessing famous person knowledge. Results showed that performance of aMCI-D patients was impaired compared to the control and LLD groups. However, in the aMCI group performance was comparable to that of all other groups. Overall, these findings suggest that semantic deficits in aMCI are somewhat associated with the presence of concomitant depressive symptoms. However, depression alone cannot account solely for the semantic deficits since LLD patients showed no semantic memory impairment in this study. Future studies should aim at clarifying the association between depression and semantic deficits in older adults meeting aMCI criteria.

1. Introduction

Episodic memory is typically the most impaired cognitive domain in elderly individuals with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) (Petersen et al., 1999). However, several studies in recent years have shown that semantic deficits may also represent another aspect of memory that is affected in aMCI. For instance, deficits on semantic category fluency tasks occurred as early as 12 years before a diagnosis of AD was established in a population-based cohort of elderly individuals who were followed longitudinally (Amieva et al., 2008). Several studies have also shown that aMCI patients suffered from early breakdown of semantic knowledge of famous people, and that older patients who later on developed AD were initially more impaired at naming famous faces when compared to older adults who did not develop AD (Estevez-Gonzalez et al., 2004; Thompson, Graham, Patterson, Sahakian, & Hodges, 2002; Vogel, Gade, Stokholm, & Waldemar, 2005). In a recent study, aMCI and early AD patients were found to be similarly affected in terms of their ability to name faces and to provide semantic knowledge about famous people, when compared to healthy subjects. In addition, item analyses showed that the proper name anomia in aMCI patients was associated with underlying loss of semantic knowledge (Joubert et al., 2010).

Past studies have also demonstrated that clinical and cognitive factors can interact in the symptomatology of aMCI, and that these interdependent factors can play a role in the variability of the clinical presentation of aMCI. For instance, depression, which can be observed in nearly half of individuals with aMCI (Apostolova & Cummings, 2008), has been shown to be associated with the cognitive functioning of these individuals (Dierckx, Engelborghs, De Raedt, De Deyn, & Ponjaert-Kristoffersen, 2007; Bruce et al., 2008; Hudon, Belleville, & Gauthier, 2008). Hudon et al. (2008) showed that older adults with aMCI plus

depressive symptoms (aMCI-D individuals) were more impaired on tests of executive functions than aMCI individuals with few or no depressive manifestations. In addition, based on secondary analyses, Dierckx et al. (2007) indicated that aMCI patients could be divided into two subgroups regarding their cued recall performance in an episodic memory task. While it is not clear whether these subgroups were different regarding depressive symptoms, Dierckx and colleagues highlighted that one subgroup performed similar to AD patients and the other subgroup performed similar to depressed elderly patients and healthy controls. These findings are consistent with those of Bruce et al. (2008), who found that depressive symptoms are associated with better memory performance in aMCI. Therefore, the relation between depressive symptoms and cognitive impairment in aMCI is not unidirectional in the sense that depressive symptoms are not necessarily associated with greater cognitive deficits. No study has yet investigated the relationship between depressive symptoms and semantic memory performance in aMCI, which may help gain a better understanding of the nature of semantic impairment in the preclinical phase of AD.

Another clinical condition associated with the presence of depressive symptoms in elderly individuals is known as late-life depression (LLD). The LLD syndrome is considered primarily as a disorder of mood as patients are diagnosed on the basis of the DSM-IV criteria for major depression (American Psychiatric Association, 1994). Like the concept of aMCI, LLD is associated with a high risk of developing AD (Jorm, 2000; van Reekum et al., 2005; Ownby, Crocco, Acevedo, John, & Loewenstein, 2006). Moreover, LLD patients generally show concomitant depressive and cognitive symptoms, just like aMCI-D individuals. But actually there is uncertainty as to whether LLD should be conceived as a “severe” form of aMCI-D or, alternatively, as a distinct syndrome (Panza et al., 2010; Simard, Hudon, & van

Reekum, 2009). Comparing the neuropsychological deficits of LLD patients to that of aMCI-D persons should help clarifying this issue.

As opposed to aMCI patients, there is little evidence in the literature suggesting the presence of semantic deficits in LLD patients. Several studies have indicated that naming abilities are reduced in adults with major depression (King, Caine, Conwell, & Cox, 1991; Boone et al., 1994; Palmer et al., 1996). Even though naming may be associated at least in part with underlying semantic deficits, a study by Georgieff, Dominey, Michel, Marie-Cardine and Dalery (1998) showed that anomia in major depression did not originate from degraded semantic representations but was rather related to a lexical access deficit. In other words, naming difficulties in depressive patients are related to the alteration of effortful retrieval processes (Georgieff et al., 1998). In aMCI, there is evidence that impairment of effortful processes explains to some extent the semantic deficits of patients (Duong, Whitehead, Hanratty, & Chertkow, 2006). However, aMCI patients likely present central deficits as well (Joubert et al., 2010). Thus, using tasks that minimize effortful processes should help differentiating aMCI, aMCI-D and LLD patients regarding semantic memory performance. As indicated below, the semantic task used in the current study was designed so as to provide maximum contextual information, in order for subjects to carry out semantic judgments without requiring effortful retrieval processes.

Moreover, even though semantic deficits related to person-based knowledge have been documented in aMCI in recent years (Thompson, Graham, Patterson, Sahakian, & Hodges, 2002; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Vogel et al., 2005; Joubert et al., 2008; 2010), the precise nature of this impairment still remains poorly characterized. There are several lines of evidence suggesting that person knowledge may show a particular functional organization

when compared to other domains of knowledge and this could explain to some extent why person knowledge is particularly prone to impairment in aMCI (Ahmed, Arnold, Thompson, Graham, & Hodges, 2008 ; Joubert et al., 2008 ; 2010).

The purpose of this study is thus two-fold : (i) investigate if semantic memory impairment in aMCI is modulated according to the presence (aMCI-D group) or absence (aMCI group) of depressive symptoms; and (ii) compare semantic memory performance of aMCI and aMCI-D groups to that of patients with late-life depression (LLD). Based on current evidence in the literature (e.g., results from Bruce et al., 2008 revealing that depressive symptoms are associated with better memory performance), our hypotheses are that semantic memory performance will be impaired in both aMCI and aMCI-D participants, but performance will be poorer in the absence of concomitant depressive symptoms. In regards to LLD patients, they will not show a semantic impairment.

2. Methods

2.1 Subjects

Seventy-four subjects participated in the present study: 15 LLD patients, 17 aMCI patients, 16 aMCI-D patients and 26 normal healthy controls. All subjects gave their written informed consent before participation. The research protocol was approved by the Research Ethics committee of the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal* and of the *Institut universitaire en santé mentale de Québec*. All subjects were aged 55 years and older, and their mother tongue was French.

Both subgroups of older adults with aMCI were referred by a team of trained neurologists, geriatricians, and psychiatrists who collaborated in this study. Before being

referred, the patients received a routine clinical examination to exclude other (or non-AD) etiological conditions. Patients were identified on the basis of Petersen's latest criteria for the "amnesic" subtype of MCI (Petersen, 2004). Criteria included a memory complaint (corroborated by an informant when possible), which was confirmed with formal neuropsychological measures of episodic memory. Objective memory impairment was defined using a cut-off score of 1.5 standard deviations (S.D.) below the mean of age- and education-matched normal elderly subjects on a standardized measure of episodic memory. Finally, patients did not present significant alteration of activities of daily living and they failed to meet the diagnostic criteria for dementia. To identify the aMCI and aMCI-D subgroups, participants were administered the French version of the Geriatric Depression Scale (GDS; Bourque, Blanchard, & Vézina, 1990) and the median-split method was applied using the total GDS score. Using this method, patients with a GDS score ≤ 8 were included in the aMCI group and patients with a GDS score > 8 were included in the aMCI-D group. Recent evidence shows that a cut-off of 8 on the GDS is an optimal cut-off for screening of depressive symptoms in MCI populations (Debruynne et al, 2009). It is also important to emphasize that in the current study, depression in aMCI-D patients was subclinical (i.e., it did not meet any DSM-IV mood disorder criteria).

The LLD patients were also identified and referred by clinicians. These participants were older individuals who received a diagnosis of major depression based on the DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994). These criteria require the presence of five or more symptoms that have been present during the same 2-week period and that include at least a depressed mood and/or a markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities. Other symptoms can include disruptions of sleep, appetite, or thinking, psychomotor

agitation or retardation, fatigue or loss of energy, feelings of worthlessness or guilt, and recurrent thoughts of death. These symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance or to a general medical condition, and they cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning. All LLD patients received antidepressant medication, in order to stabilize their depressive mood. To maximize feasibility of neuropsychological testing, assessment of LLD patients was performed only when mood symptoms were stabilized using antidepressants. Indeed, due to the presence of profound distress and significant lack of motivation, cognitive assessment of LLD patients is very difficult when these persons are in the acute phase of depression or when they are untreated. The fact that all LLD patients were treated does not represent a major problem for results interpretation in the current study because there is evidence that cognitive deficits in these persons persist after treatment up to 4 years post-recovery. Furthermore, the persistent deficits affect multiple cognitive domains (Köhler et al. 2010).

The control group consisted of healthy older adults recruited from the community. They showed normal cognitive functioning, as evidenced by their performance on a general neuropsychological battery (see below), and had no mood disorder. They were matched to patient groups on the basis of their age and educational level.

Exclusion criteria for all four groups of subjects were a history of neurological disease (including cerebrovascular disease), past or current psychiatric illness other than major depression, traumatic brain injury, history of alcoholism, untreated medical or metabolic condition, general anaesthesia in the last 12 months, electroconvulsive therapy in the last 12 months, former intracranial surgery, and uncorrected hearing and vision problems.

Demographic data of the four groups of patients are presented in Table 1. The groups were comparable in terms of age and education.

2.2. Neuropsychological assessment

In order to characterize the cognitive functioning of the groups, all participants underwent a comprehensive general neuropsychological assessment, which included standard neuropsychological measures of episodic memory, semantic memory, language, executive functions, visuospatial, and visuo-perceptual abilities. Episodic memory was assessed with the *Test de rappel libre/rappel indicé à 16 items* (RL/RI-16) (Van der Linden et al., 2004), a free/cued word recall test widely used as a measure of verbal learning in French-speaking populations; the procedure of the RL/RI-16 is similar to the free and cued selective reminding test (FCSRT) (Grober, Buschke, Crystal, Bang, & Dresner, 1988). General semantic memory was assessed with the pictures version of the Pyramids and Palm Trees Test (PPTT) (Howard & Patterson 1992). Visual memory was assessed using the immediate recall (3 min) condition of the Rey complex figure (Rey, 1970). Language was assessed using the 15-item version of the Boston Naming Test (BNT) (Calero, Arnedo, Navarro, Ruiz-Pedrosa, & Carnero, 2002), as well as with Letter (T-N-P) and Category (animals) fluency tests (Consortium des Universités de Montréal et McGill, 1996). Executive functions were assessed using the California Stroop test (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001). Visuoconstructional abilities were evaluated using the copy of the Rey–Osterrieth complex figure (Rey, 1970). Finally, visual perception was assessed using the size match task of the Birmingham Object Recognition Battery (BORB) (Riddoch & Humphreys, 1993).

2.3. Semantic memory test for famous persons

This task was used to verify the hypotheses mentioned above. The task was computerized and was carried out on a PC computer using the E-Prime software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). The semantic task provided maximum contextual support in order for subjects to carry out semantic judgments. The task began with a practice session to ensure that the subject understood perfectly the following instructions: «You are going to see a series of names of famous persons presented one by one. You will have to answer YES or NO to each question regarding each famous person. Are you ready? ». Thirty names of famous people were presented successively; they emanated randomly from various category groups including actors, singers, politicians and athletes from the local or international scene. Each name was presented individually. The subject had to answer three semantic questions about each famous person. Each question appeared individually on the computer screen below the name of the given celebrity. The three questions related to the *occupation*, the *nationality*, and a *unique biographical fact* about the famous person. A list of the stimuli is presented in Appendix, as well as examples of questions. Questions were formulated in such a way that the subject had to provide YES or NO answers. Subjects were required to provide an answer, even if they were unsure or believed they didn't know the answer. There were as many correct statements as incorrect statements in the questions. Moreover, nationalities and occupations were counterbalanced, and presentation of the names of famous people was randomized for each subject.

2.4. Statistical analyses

2.4.1. Neuropsychological and clinical tests

One-way analyses of variance (ANOVA) were calculated using the neuropsychological and clinical tests for the four groups of subjects. A Levene test was used to assess homogeneity of variances. When variances were homogeneous, significant main effects were analyzed using Tukey's honestly significant difference (HSD). If the homogeneity of variance assumption was broken, the Welch F was used to determine significance and significant main effects were analyzed using Mann–Whitney U-tests.

2.4.2. Semantic memory test for famous persons

A mixed-measures ANOVA was calculated to compare the performances of the groups on the three semantic questions. If a significant interaction (type of question x group) was found according to the Greenhouse-Geisser criteria, which allow to correct for potential inhomogeneity of variance, a decomposition of the interaction was carried out in order to determine specifically for which type of questions there were significant differences between groups. For each semantic question for which a significant difference was found, post-hoc analyses using the Sidak method were carried out in order to determine significant difference between groups. Finally, Pearson r correlations were calculated in order to estimate the associations between performances in the experimental semantic task and the clinical neuropsychological measures.

3. Results

3.1. Neuropsychological and clinical assessment

Results of the clinical measures of the four groups of subjects and significant main effects are presented and summarized in Table 1. Results indicate that both aMCI groups had significantly lower scores than controls on the DRS and the MoCA. Also, as expected, LLD and aMCI-D patients had significantly higher score on the GDS compared to the controls. Additional non-parametric Mann-Whitney analyses did not reveal significant differences between males and females in any of the four groups in terms of GDS score (control group: Mann Whitney $U=30$, $p=0.31$; LLD group: $U=7$, $p=0.11$; MCI group: $U=21$, $p=0.17$; MCI-D group: $U=18$, $p=0.19$). Finally, only the LLD patients had a significant higher score than the controls on the Hachinski measure of vascular risk factors.

Results of the neuropsychological assessment of the four groups of subjects and significant main effects are also presented and summarized in Table 1. Results indicate that LLD patients did not differ significantly from controls on any measures of neuropsychological functioning. Regarding the aMCI and aMCI-D patients, both groups performed significantly worse than controls on verbal and visual episodic memory tests. Both aMCI groups also showed impairment relative to control participants on the category fluency test. In addition, aMCI patients were significantly impaired compared to controls on the California Stroop test, while aMCI-D patients were significantly impaired compared to controls on the Boston Naming test. Finally, both aMCI groups were more impaired than the LLD group at recalling the Rey Figure.

Table 1

Characteristics of controls, LLD, aMCI and aMCI-D patients.

	Controls (n = 26)	LLD (n = 15)	aMCI (n = 17)	aMCI-D (n = 16)	F (df)	p
Demographic data						
Gender	4m/22f	3m/12f	7m/10f	10m/6f		
Age (years)	72,7 (5,3)	72,3 (10,6)	72,3 (6,8)	73,4 (8,0)	0,08 (3,70)	ns
Education (years)	13,2 (4,2)	13,4 (4,2)	13,1 (5,9)	12,9 (3,9)	0,04 (3,70)	ns
General cognitive functioning						
Dementia Rating Scale (144)	139.8 (2.9)	137.1 (6.1)	130.4 (8.3) ^c	133.4 (4.7) ^b	11.21 (3,70)	p < 0.001
MoCA (30)	27.9 (1.9)	25.9 (3.4)	22.8 (2.8) ^c	23.9 (2.5) ^c	15.17 (3,69)	p < 0.001
Depressive symptoms						
Geriatric Depression Scale (30)	3.6 (3.6)	8.9 (5.9) ^c	4.4 (2.3)	14.2 (3.3) ^{c,e}	28.97 (3,70)	p < 0.001
Vascular risk factor						
Hachinski	1.1 (1.4)	2.5 (2.3) ^a	0.9 (1.0)	1.4 (1.6)	2.90 (3,62)	p < 0.05
Memory						
RL/RI 16						
Immediate free recall of a word list (16)	10.6 (2.1)	9.7 (2.0)	3.4 (2.5) ^c	5.5 (2.2) ^c	44.99 (3,68)	p < 0.001
Immediate total recall of a word list (16)	15.5 (0.8)	15.0 (1.4)	9.1 (4.3) ^c	12.2 (2.5) ^{b,d}	27.16 (3,68)	p < 0.001
Delayed free recall of a word list (16)	12.9 (2.1)	10.9 (3.0)	3.6 (3.7) ^c	7.2 (3.2) ^{c,d}	36.67 (3,65)	p < 0.001
Delayed total recall of a word list (16)	15.9 (0.3)	15.1 (1.6)	9.7 (5.0) ^c	13.5 (2.3) ^d	18.12 (3,65)	p < 0.001
Rey-Osterrieth Immediate recall (36)	16.1 (4.5)	16.8 (6.6)	9.3 (6.5) ^b	10.5 (5.6) ^a	7.55 (3,67)	p < 0.001
Executive function						
California Stroop Test						
Part 3 (interference) (sec)	61.7 (11.4)	70.2 (26.2)	87.1 (41.3) ^a	79.4 (27.5)	3.14 (3,65)	p < 0.05
Part 3 (interference) (err)	1.0 (1.6)	2.3 (3.4)	2.6 (4.3)	3.2 (3.3)	1.74 (3,65)	ns
Part 4 (switching) (sec)	73.5 (17.6)	78.9 (28.5)	101.2 (46.8) ^a	89.6 (20.7)	3.07 (3,64)	p < 0.05
Part 4 (switching) (err)	1.5 (1.5)	3.9 (5.9)	6.4 (8.8) ^a	6.1 (5.8)	3.05 (3,64)	p < 0.05
Language and semantic memory						
Naming (Boston naming) (15)	13.7 (1.7)	13.3 (1.5)	13.2 (1.0)	11.9 (2.6) ^b	3.65 (3,69)	p < 0.05
Pyramids and Palm Trees Test (52)	49.6 (2.1)	49.1 (2.9)	49.7 (1.7)	45.7 (13.1)	1.47 (3,69)	ns
Verbal fluency "TNP" in 1 min	38.0 (11.8)	31.3 (11.5)	27.1 (12.8) ^a	30.9 (12.6)	3.05 (3,69)	p < 0.05
Category fluency "animals" in 1 min	21.2 (6.5)	16.5 (6.1)	13.1 (4.7) ^c	14.5 (3.9) ^b	8.82 (3,69)	p < 0.001
Visuoconstructional abilities						
Rey-Osterrieth Figure - Copy (36)	32.6 (3.2)	31.3 (4.2)	32.3 (2.5)	30.2 (3.1)	1.87 (3,67)	ns
Visoperceptual abilities						
BORB - Size match task (30)	27.1 (1.7)	27.1 (2.4)	26.9 (2.2)	26.3 (2.0)	0.65 (3,69)	ns

LLD: Late-life depression; **aMCI:** amnesic Mild Cognitive Impairment; **aMCI-D:** amnesic Mild Cognitive Impairment with depressive symptoms. Results represent mean (S.D.) scores.

^a p < 0.05 between control group and patient groups

^b p < 0.01 between control group and patient groups

^c p < 0.001 between control group and patient groups

^d p < 0.01 between aMCI and aMCI-D patients

^e p < 0.001 between aMCI and aMCI-D patients

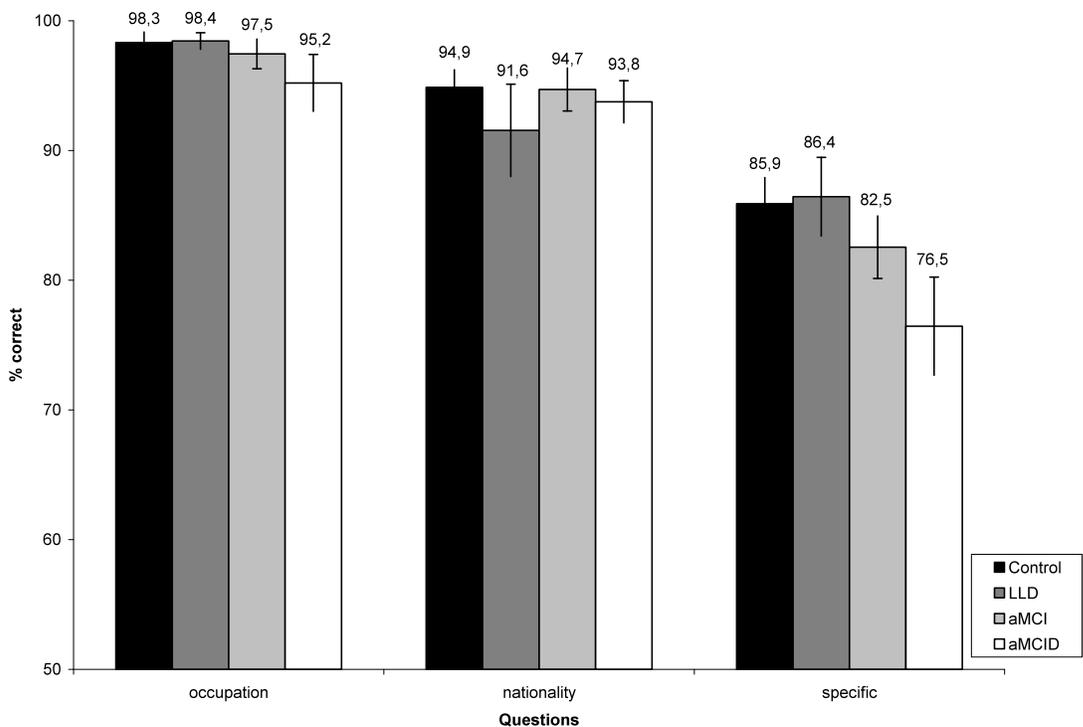
3.2. Semantic memory test for famous persons

Results for the semantic questionnaire, expressed in percentage of correct responses, are presented in Figure 1. The results of the mixed-measures ANOVA revealed a significant main effect of factor Type of question ($F(2,140) = 126.61, p < 0.001$) but not for factor Group ($F(3,70) = 2.40, p = 0.08$). The main effect was qualified by a significant interaction ($F(6,140) = 3.52 < 0.001$). The decomposition of the interaction indicated a significant difference between groups for the question on *unique biographical knowledge* ($F(3,70) = 4.21, p < 0.01$), but not for the question on *occupation knowledge* ($F(3,70) = 2.10, p = 0.108$), or *nationality knowledge* ($F(3,70) = 0.81, p = 0.495$). Additional post-hoc analyses using the Sidak method for the *unique biographical knowledge* revealed that aMCI-D patients performed significantly worse than controls ($p < 0.05$) and LLD patients ($p < 0.05$) (see Figure 1). Even though performance of the aMCI group was lower for *unique biographical knowledge*, the aMCI and LLD groups did not differ significantly from the control group on any of the three questions. In sum, as illustrated in Figure 1, performance on a test of famous person knowledge (especially unique biographical knowledge) was impaired in the aMCI-D group only.

We also examined patterns of responses among each group in terms of false positive versus false negatives errors. We found that the aMCI-D group had a slightly higher percentage of false-positive errors (FPE=13.2%) than false-negative errors (FNE =10.2%). This was also the case in the LLD group (FPE=8.2%, FNE=6.8%). The percentage of FPE and FNE was similar, however, in the aMCI group (FPE=8.5%, FNE=8.1%) and in the control group (FPE=7.2%, FNE=6.8%). The differences between groups, however, were not statistically significant.

Figure 1

Semantic performance accuracy for each group.



3.3. Correlations between semantic performance and neuropsychological performance

In order to determine if the performance of patients in the famous person semantic test was associated with effortful retrieval processes or executive functioning, correlation analyses were performed in the aMCI-D group, who was significantly impaired at the semantic task. Namely, correlations between performance in the famous persons test and performance in (i) the free recall condition of the RL/RI 16 test (total number of words retrieved); and (ii) the Inhibition and Flexibility conditions of the Stroop test (time to complete the task) were calculated. Results reveal non-significant correlations between performance in the famous person semantic test and free recall ($r(14) = -0.18, p = 0.56$), or executive (Stroop Inhibition

condition: $r(14) = -0.05$, $p = 0.89$; Stroop Flexibility condition: $r(14) = -0.04$, $p = 0.87$) performance.

4. Discussion

The objectives of this study were to (i) investigate whether semantic memory impairment in aMCI is modulated by concomitant depressive symptoms and (ii) compare semantic memory performance of aMCI and aMCI-D groups to that of patients with LLD. Results showed that aMCI-D participants were impaired compared to LLD and control participants on the questions assessing *unique biographical knowledge*. As for the aMCI group, performance was not significantly different from that of all other groups. Overall, these findings suggest that semantic deficits in aMCI are associated to some extent with the presence of concomitant depressive symptoms. However, depression alone cannot account solely for the semantic deficits since LLD patients showed no semantic memory impairment in this study.

4.1 Semantic memory and depression

The nature of the episodic memory impairment in aMCI individuals has been widely investigated and represents one of the main diagnostic criteria according to international standards (Gauthier et al., 2006). More recently, semantic deficits have also been documented in aMCI individuals (e.g. Vogel et al, 2005 ; Joubert et al., 2008 ; 2010). Moreover, depressive symptoms have been shown to modulate the cognitive deficits in these individuals (Bruce et al., 2008; Hudon et al., 2008). To our knowledge, the present study is the first work documenting an association between depression and semantic memory in older adults meeting the aMCI criteria.

The present findings add to previous results which have documented person-based semantic deficits in aMCI patients (Joubert et al., 2008, 2010; Vogel et al., 2005). More precisely, this study reveals that impaired famous person knowledge in aMCI is linked to non-cognitive symptoms and, more particularly, to depression. This association between semantic impairment and depressive symptoms may be accounted for by the fact that older adults with aMCI-D show an increased risk of developing AD compared to aMCI patients without mood symptomatology (Modrego & Ferrandez, 2004). Second, it could be that aMCI and aMCI-D patients have distinct neuropathological characteristics (Panza et al., 2010) and these could explain to some extent the differences between groups at the cognitive level. Future studies should aim at replicating the present findings and, more importantly, at investigating whether aMCI and aMCI-D patients differ on a biological point of view.

Interestingly, the present results showed that aMCI-D and LLD patients differed at the cognitive level. First, this suggests that depression alone cannot account solely for semantic memory impairment in older adults at risk of developing AD. Second, this may imply that aMCI-D and LLD patients do not belong to the same nosological group. However, since the association between depression and cognitive impairment in older adults is a very complex issue (Steffens et al., 2006), it will be necessary to conduct longitudinal studies to verify this hypothesis. Moreover, it will be important to compare the patient groups on a series of biomarkers. Ultimately, such work should provide important insights to understand the associations between depression and cognitive impairment as well as the heterogeneity of the preclinical phase of AD.

This study corroborates previous findings which have shown that there is no degradation of semantic memory in LLD patients (Elderkin-Thompson, Boone, Hwang, &

Kumar 2004). As described in the Introduction and Methods sections, an effort was made in the present study to provide maximum contextual information in the semantic test in order to circumvent the deployment of effortful retrieval processes. Contrary to free recall tasks, which are known to be impaired in LLD (e.g., naming tasks, Georgieff et al., 1998), the semantic test used in this study consisted of closed questions made of complete sentences that required only yes/no answers from participants, thereby minimizing the effortful processes required to retrieve information in semantic memory. The use of a semantic recognition test may thus logically explain the absence of semantic impairment in LLD found in the current study. Using the same framework, the semantic deficit observed in aMCI-D can hardly be explained in terms of effortful retrieval difficulties; the impairment rather seems to point to a more genuine semantic impairment reflecting mildly degraded semantic knowledge. This interpretation is supported by the results of the correlation analyses. In fact, we did not find any association between semantic deficits in the aMCI-D group and difficulties in effortful retrieval or executive functioning abilities. More studies are clearly needed to explore the complex relation that exists between semantic abilities and executive functions in patients with depressive symptoms. Finally, it is noteworthy to mention that there was no evidence of more random responding among aMCI-D patients compared to the other groups, i.e. the proportions of false positive and false negative errors were comparable between the groups. Therefore, there were no significant differences between groups in terms of the strategies that were used to answer the semantic questions.

An interesting question is why the depressed aMCI group was more impaired than the other groups on the Boston Naming Test, yet did not differ from any of the groups on the Pyramid and Palms test, and how this relates to their performance on the famous person

semantic test. Groups of participants in the present study were similarly affected on the BNT and on the famous person semantic test. In contrast, however, performance on the PPTT was similar across groups. This may be due to the fact that semantic deficits must be quite important before patients become impaired on this test (such as in semantic dementia for instance). Thus, the semantic deficits in aMCI patients may have been too mild to be detected with the PPTT. Moreover, there is recent evidence suggesting that the PPTT may lack reliability and validity (Klein & Buchanan, 2009). Alternatively, there may have been a mild lexical access problem in the depressed group, unrelated to any semantic deficit.

4.2 Famous person knowledge

In this study, aMCI-D patients were significantly impaired on questions tapping distinctive (unique biographical) knowledge, but not on questions tapping general (occupation, nationality) semantic knowledge. These findings can be interpreted from a theoretical point of view. That is, two types of models have been proposed to account for the organization of famous person knowledge. According to one view, biographical knowledge is organized in a categorical way (Burton et al., 1990; Stone, 2008) and is shared by different individuals. Alternatively, person knowledge may also be organized in an associative way (Schweinberger, 1996, Wiese & Schweinberger, in press), depending on the patterns of association between a famous person and specific life events experienced by this person. In the current study, general semantic questions about the occupation and nationality were assumed to relate to a categorical organization whereas unique semantic questions were assumed to be associative in nature. Results from the present study first support the notion that there are intrinsic differences (i.e., categorical vs. associative organization) in the cognitive architecture of

person knowledge. Second, it suggests that unique/associative knowledge is more vulnerable in the context of cognitive decline. In other words, our results provide new insights on the organization of semantic memory and on the putative nature of the semantic breakdown in individuals at risk of developing AD.

4.3 Strengths and limits

To our knowledge, this study is the first to investigate the relation between depressive symptoms and semantic deficits in aMCI. It is also the first to compare semantic processing in aMCI and aMCI-D vs. LLD patients. Finally, contrary to several previous studies, the present work did not exclude aMCI participants with concomitant depression. These elements constitute important strengths. Indeed, our inclusion criteria helped depicting more extensively the variability of cognitive symptoms in older adults at risk of developing AD. Moreover, our study examined the similarities and differences in the associations among depression and mild cognitive impairment, as recommended by a group of experts convened by the National Institute of Mental Health (Steffens et al., 2006).

The principal limitation of the present study relates to the generalization of the results. For instance, exclusion criteria in participants' selection were extensive and this somewhat limits generalization of the results to the whole aMCI or LLD populations. In addition, the sample size was rather small and therefore we should consider the results of this study as preliminary evidence. This may account for instance for the absence of differences in semantic performance between the aMCI and aMCI-D groups. Larger groups will be necessary in order to determine if aMCI patients without depressive symptoms can be impaired in semantic tasks similar to that of the present work. It also appears that our semantic task may have lacked

sensitivity to detect semantic deficits in non-depressed aMCI patients, such as indicated by some of the apparent ceiling effects that we observed for the semantic questions on occupation and nationality. Nonetheless, a significant impairment was found in the aMCI-D group for unique biographical questions, indicating that the semantic task in the present study was sensitive enough to detect subtle deficits. Another limitation of this study was the absence of direct assessment of anxiety symptoms, which are often associated with depression. It could be valuable to consider anxiety-related manifestations of depression in future studies in order to determine which types of non-cognitive symptoms are particularly linked to semantic deficits in aMCI-D patients. Moreover, studies of semantic priming which allow testing the semantic network implicitly would prove to be useful in determining whether semantic deficits in aMCI and aMCI-D populations represent degraded semantic network or degraded elements of this network vs. difficulties in accessing this network. Finally, one last point of caution in this study concerns the absence of documented semantic deficits in LLD patients. In fact, this latter group did not show significant cognitive deficits when compared to the healthy control group, nor did they show concomitant depressive symptoms at the time of testing. The possibility thus remains that the absence of semantic deficits in the LLD group may be due to the fact that they had completely recovered from their condition at this point in time.

In conclusion, this study shows that the presence of depressive symptoms modulates the presentation of semantic deficits in aMCI. Moreover, this presentation differs from that in LLD. Additional studies are still needed in order to better understand the complex relation between semantic impairment and depressive symptomatology in prodromal AD, and to help developing the theories behind the conceptual organization of person knowledge.

Acknowledgements

This study was funded by a CIHR operating grant (IAO-84674) to SJ, CH, JM and SB. CH and SJ were supported by a Chercheur-boursier FRSQ Junior 1 award at time of data collection. SJ is currently supported by a Chercheur-boursier FRSQ Junior 2 award. We would like to thank all participants for their time and effort in this study. We would like to thank Isabelle Tremblay, Caroline Proulx, and Rosalie Perron for their help in testing participants. We are very grateful to Karine Thorn, Annie Dugas, and Shelley Solomon for their help in recruiting participants. We are also particularly grateful to statistician Francine Giroux for her help with statistics and analyses. The authors declare no conflicts of interest.

References

- American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. 1994, Washington, DC: APA.
- Ahmed, S., Arnold, R., Thompson, S. A., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2008). Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. *Cortex*, *44*(6): 746-52.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Peres, K., Barberger-Gateau, P., ..., Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology*, *64*(5): 492-8.
- Apostolova, L. G. & Cummings, J. L. (2008). Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *25*(2): 115-26.
- Boone, K.B., Lesser, I., Miller, B., Wohl, M., Berman, N., Lee, A., & Palmer, B. (1994). Cognitive functioning in a mildly to moderately depressed geriatric sample: relationship to chronological age. *Journal of the Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, *6*(3): 267-72.
- Bourque, P., Blanchard, L., & Vézina, J. (1990). Étude psychométrique de l'Échelle de dépression gériatrique. *Revue Canadienne du Vieillessement*, *9*: 348-355.
- Bruce, J. M., Bhalla, R., Westervelt, H. J., Davis, J., Williams, V., & Tremont, G. (2008). Neuropsychological correlates of self-reported depression and self-reported cognition among patients with mild cognitive impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *21*(1): 34-40.
- Burton, A. M., Bruce, V., & Johnston, R. A. (1990). Understanding face recognition with an interactive activation model. *British Journal of Psychology*, *81* (Pt 3): 361-80.

- Carlero, M. D., Arnedo, M. L., Navarro, E., Ruiz-Pedrosa, M., & Carnero, C. (2002). Usefulness of a 15-item version of the Boston Naming Test in neuropsychological assessment of low-educational elders with dementia. *Journal of Gerontology B Psychological Science*, 57(2):187-91.
- Consortium des Universités de Montréal et de McGill (1996). *Manuel de l'Examen Neuropsychologique*. Montréal: Étude Santé et Vieillesse au Canada.
- Debruyne, H., Van Buggenhout, M., Le Bastard, N., Aries, M., Audenaert, K., De Deyn, P., & Engelborghs, S. (2009). Is the geriatric depression scale a reliable screening tool for depressive symptoms in elderly patients with cognitive impairment? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24: 556–562.
- Delis, D.C., Kaplan, E. & Kramer, J.H. (2001). *The Delis-Kaplan Executive Function System manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Duong, A., Whitehead, V., Hanratty, K., & Chertkow, H. (2006). The nature of lexico-semantic processing deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*; 44(10):1928-35.
- Dierckx, E., Engelborghs, S., De Raedt, R., De Deyn, PP., & Ponjaert-Kristoffersen, I. (2007). Differentiation between mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and depression by means of cued recall. *Psychological Medicine*, 37(5): 747-55.
- Elderkin-Thompson, V., Boone, K. B., Hwang, S., & Kumar, A. (2004). Neurocognitive profiles in elderly patients with frontotemporal degeneration or major depressive disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(5): 753-71.
- Estevez-Gonzalez, A., Garcia-Sanchez, C., Boltes, A., Otermin, P., Pascual-Sedano, B.,

- Gironell, A. & Kulisevsky, J. (2004). Semantic knowledge of famous people in mild cognitive impairment and progression to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(3): 188-95.
- Gauthier, S., Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, ..., Winblad B; International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment (2006). *Mild cognitive impairment. Lancet*, 15;367(9518):1262-70.
- Georgieff, N., Dominey, P. F., Michel, F., Marie-Cardine, M., & Dalery, J. (1998). Anomia in major depressive state. *Psychiatry Reseach*, 77(3): 197-208.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6):900-3.
- Hodges, J. R., Erzinclioglu, S., & Patterson, K. (2006). Evolution of cognitive deficits and conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment: a very-long-term follow-up study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21 (5-6): 380-91.
- Howard, D., & Patterson, K. (1992). *Pyramids and Palm Trees: A test of semantic access from pictures and words*. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *International Psychogeriatric*, 20(4): 710-23.
- Ilsley, J. E., Moffoot, A. P., & O'Carroll, R. E. (1995). An analysis of memory dysfunction in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 35(1-2): 1-9.
- Jorm, A.F. (2000). Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology*, 46(4): p. 219-27.

- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Ranjeva, J. P., Christophe, M., Didic, M., ..., Ceccaldi, M. (2006). The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia: cognitive and neuroanatomical profile of three patients. *Journal of Neurology*, *253(11)*: 1447-58.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E. J., Didic, M., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behavioral Neurology*, *19(1-2)*: 35-40.
- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., Kergoat, M.J. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *48(4)*:978-88.
- King, D. A., Caine, E. D., Conwell, Y. & Cox, C. (1991). The neuropsychology of depression in the elderly: a comparative study of normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of the Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, *3(2)*: 163-8.
- Köhler, S., Thomas, A.J., Barnett, N.A., O'Brien, J.T. (2010). The pattern and course of cognitive impairment in late-life depression. *Psychological Medicine*, *40(4)*:591-602.
- Klein, L. A., Buchanan, J. (2009). Psychometric properties of the Pyramids and Palm Trees Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31 (7)*: 803–808.
- Modrego, P. J., & Ferrandez, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Archives of Neurology*, *61(8)*: 1290-3.
- Ownby R.L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, *63(5)*: p. 530-8.

- Palmer, B.W., Boone, K. B., Lesser, I. M., Wohl, M. A., Berman, N., & Miller, B. L. (1996). Neuropsychological deficits among older depressed patients with predominantly psychological or vegetative symptoms. *Journal of Affective Disorders, 41(1)*: 17-24.
- Panza, F., V. Frisardi, C. Capurso, A. D'Introno, A.M. Colacicco, B.P. Imbimbo, A.,..., Solfrizzi, V. (2010). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *American Journal of Geriatric Psychiatry, 18(2)*: p. 98-116.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology, 56(3)*: 303-8.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal Medicine, 256(3)*:183-94.
- Rey, A. (1970). *Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes*. Paris: Edition du Centre de Psychologie Appliquée.
- Riddoch, M. J., & Humphreys, G. W. (1993). *Birmingham object recognition battery (BORB)*. Hillsdale, USA: Lawrence Erlbaum associates Publishers.
- Schweinberger, S. R. (1996). How Gorbachev Primed Yeltsin: Analyses of Associative Priming in Person Recognition by Means of Reaction Times and Event-Related Brain Potentials. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 22(6)*, 1383-1407.
- Simard, M., C. Hudon, and R. van Reekum (2009). Psychological distress and risk for dementia. *Current Psychiatry Reports, 11(1)*: 41-47.
- Steffens, D.C., Otey, E., Alexopoulos, G. S., Butters, M.A., Cuthbert, B., Ganguli,

- M., Yesavage, J. (2006). Perspectives on depression, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *Archives of General Psychiatry*, 63(2): p. 130-138.
- Stone, A. (2008). Categorical priming of famous person recognition: a hitherto overlooked methodological factor can resolve a long-standing debate. *Cognition*, 108(3): 874-80.
- Thompson, S. A., Graham, K. S., Patterson, K., Sahakian, B. J., & Hodges, J. R. (2002). Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease? *Neuropsychology*, 16(3): 344-58.
- Thompson, S. A., Graham, K. S., Williams, G., Patterson, K., Kapur, N., & Hodges, J. R. (2004). Dissociating person-specific from general semantic knowledge: roles of the left and right temporal lobes. *Neuropsychologia*, 42(3): 359-70.
- Van der Linden, M., Adam, S., Agniel, A., Baisset-Mouly, C., Bardet, F., Coyette, F., ..., Thomas-Antérion, C. (2004). *L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Marseille: Solal.
- Van Reekum, R., Binns M., Clarke D., Chayer C., Conn D., Herrmann N.,..., Stuss D.T. (2005). Is late-life depression a predictor of Alzheimer's disease? Results from a historical cohort study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(1): p. 80-2.
- Vogel, A., Gade, A., Stokholm, J., & Waldemar, G. (2005). Semantic memory impairment in the earliest phases of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19(2-3): 75-81.
- Warrington, E. K. & Shallice, T. (1984). Category specific semantic impairments. *Brain*, 107 (Pt 3): 829-54.

Wiese, H. & Schweinberger, S. R. (in press). Accessing Semantic Person Knowledge: Temporal Dynamics of Nonstrategic Categorical and Associative Priming. *Journal of Cognitive Neuroscience*.

Appendix

List of the famous persons that were used in the semantic memory test.

Name	Occupation	nationality
René Lévesque	Politician	Canadian
Joseph-Armand Bombardier	Inventor	Canadian
Albert Einstein	Physician	German
Robert Bourassa	Politician	Canadian
George W. Bush	Politician	American
Camillien Houde	Politician	Canadian
Michael Jackson	Singer	American
Céline Dion	Singer	Canadian
John F. Kennedy	Politician	American
Marilyn Monroe	Singer	American
Gilles Vigneault	Singer	Canadian
Jean Chrétien	Politician	Canadian
Elizabeth II	Politician	British
Maurice Richard	Athlete	Canadian
Pierre Elliott Trudeau	Politician	Canadian
Marlène Dietrich	Actress	German
Charlie Chaplin	Actor	British
Gilles Villeneuve	Athlete	Canadian
Franklin D. Roosevelt	Politician	American
Alfred Hitchcock	Producer	British
Louis de Funès	Singer	French
Maurice Duplessis	Politician	Canadian
Guy Lafleur	Athlete	Canadian

Humphrey Bogart	Actor	American
Jean Drapeau	Politician	Canadian
Jean Lesage	Politician	Canadian
Elvis Presley	Singer	American
Ginette Reno	Singer	Canadian
Charles Aznavour	Singer	Canadian
Wayne Gretzky	Athlete	Canadian

Examples of questions that were used in the semantic memory test

Joseph-Armand Bombardier

Est-ce que ce personnage a été un inventeur ? (*Was this person an inventor?*)

Est-ce que ce personnage est de nationalité anglaise? (*Is this person American?*)

Est-ce que cet personnage est considéré comme le père de l'Assurance-Maladie du Québec? (*Is this person considered to be the father of the Quebec Health Care System?*)

George W. Bush

Est-ce que ce personnage a été un politicien? (*Was this person a politician?*)

Est-ce que ce personnage est de nationalité canadienne? (*Is this person Canadian?*)

Est-ce que ce personnage a été le plus jeune Président élu aux États-Unis? (*Was this person the youngest president to be elected in the United-States?*)

Marilyn Monroe

Est-ce que ce personnage a été une politicienne? (*Was this person a politician?*)

Est-ce que ce personnage est de nationalité américaine? (*Is this person American?*)

Est-ce que ce personnage a épousé le joueur de baseball Joe DiMaggio? (*Was this person married to the baseball player Joe DiMaggio ?*)

Chapitre 3 : Discussion

3.1. Retour sur les objectifs de la thèse et résultats principaux

La présente thèse avait comme objectif général d'étudier les bases cognitives et cérébrales du traitement sémantique des personnes célèbres auprès de différentes populations, c'est-à-dire chez le jeune adulte et chez la personne âgée saine, atteinte d'un TCLa avec ou sans symptôme dépressif ou de dépression tardive. Deux études ont donc été menées dans la présente thèse. La première avait pour objectif d'explorer en IRMf les substrats cérébraux sous-tendant le traitement sémantique de visages de personnes célèbres. La deuxième étude avait pour objectif d'investiguer au niveau comportemental l'intégrité des connaissances sémantiques biographiques spécifiques et générales chez des individus TCLa et chez des individus TCLa présentant des symptômes dépressifs (TCLa-D).

Dans un premier temps, le rôle exact des LTA dans le traitement sémantique des visages célèbres demeurent encore mal compris. À ce jour, aucune étude n'a comparé *directement* à l'aide de la neuroimagerie fonctionnelle le traitement des visages célèbres à celui des visages inconnus, afin de mieux distinguer les mécanismes cérébraux impliqués dans les aspects sémantiques vs. perceptifs du traitement des visages. Afin de mieux explorer cette question, le premier article de la présente thèse avait pour objectif d'investiguer chez une population de jeunes adultes les régions corticales impliquées dans le processus de reconnaissance de visages, soit à un niveau de traitement perceptif, soit à un niveau de traitement sémantique, ce dernier nous permettant d'identifier et de retrouver des informations biographiques sur le visage célèbre qui nous est présenté. Une comparaison directe des schémas d'activations cérébrales mesurés en IRMf a été effectuée entre le traitement de visages célèbres (sémantiques) versus le traitement des visages inconnus (perceptif) en utilisant la même tâche implicite de catégorisation sémantique concernant la profession (e.g.

acteur, chanteur, Premier ministre). Conformément à notre hypothèse principale, le traitement des visages célèbres a suscité une activation plus forte dans la région des LTA que le traitement des visages inconnus, en raison du rôle clé de cette région dans le traitement des connaissances sémantiques. Nous discuterons plus en détail de ces résultats dans la partie suivante.

Dans un deuxième temps, quelques études récentes ont démontré que les individus TCLa ont plus de difficulté à retrouver les connaissances sémantiques de personnes célèbres, et que la dépression jouerait un rôle dans la variabilité de la présentation clinique auprès de cette population. Une contradiction persiste toutefois dans la littérature quant à l'impact de symptômes dépressifs sur les déficits cognitifs des individus TCLa. À ce jour, aucune étude n'a évalué si les symptômes dépressifs ont un impact sur la sévérité ou sur la nature des déficits sémantiques chez les individus TCLa, ou plus précisément s'ils ont un impact sur la MS des personnes célèbres. Le deuxième article de la présente thèse avait donc pour objectif de faire le point sur l'impact de symptômes dépressifs sur la MS des individus TCLa. Plus spécifiquement, il s'agissait de comparer à l'aide d'une étude comportementale différentes populations âgées (normale, TCLa, TCLa-D, LLD) et d'observer l'impact des symptômes dépressifs sur leur performance à une tâche sémantique nécessitant la récupération d'informations biographiques spécifiques et générales concernant des personnes célèbres. Cette étude a permis de mettre en évidence que les déficits sémantiques observés chez les TCLa sont plutôt associés à la présence de symptômes dépressifs concomitants. Les résultats de cette étude seront également discutés plus amplement dans la section suivante.

La présente discussion débute donc par un retour sur les principaux résultats obtenus dans chacun des articles de la thèse, suivi d'une discussion sur les implications cliniques et théoriques quant aux divers débats qui persistent concernant le rôle des LTA dans le traitement sémantique des visages célèbres et sur l'impact des symptômes dépressifs sur la MS de personnes TCLa. Les limites de la thèse et perspectives futures sont finalement abordées.

3.2. Article 1 : Substrats neuronaux du traitement sémantique de visages célèbres mesurés en IRMf chez une population de jeunes adultes

3.2.1. Résumé des études antérieures

Les études en imagerie cérébrale fonctionnelle ont permis de mettre à jour un système neuronal distribué à travers le cerveau qui permet d'effectuer un traitement perceptif et sémantique des visages connus. Alors que le réseau des régions du cerveau impliquées dans les aspects perceptifs du traitement des visages a été étudié de manière approfondie en neuroimagerie fonctionnelle, les substrats neuronaux du traitement sémantique des visages sont quant à eux moins bien compris. Le modèle neurofonctionnel du traitement des visages proposé par Haxby et collègues (2000) suggère que la perception des visages est divisée en un «système principal», comprenant trois régions bilatérales du cortex visuel extrastrié occipito-temporal (FFA, OFA, et STSp), et un «système étendu», comprenant entre autres les LTA qui seraient impliqués dans les aspects sémantiques.

Plus précisément, le «système principal» est associé au traitement perceptif des visages, chacune des trois régions jouant un rôle relativement distinct. En effet, le FFA serait associé à la catégorisation globale du visage ainsi qu'à la perception holistique individuelle (Haxby, et al., 2000; Hoffman et Haxby, 2000;. Sergent, et al., 1992), l'OFA semble être

impliquée dans l'analyse précise des traits faciaux et fournit des afférences à la fois au FFA et au STSp (Halgren, et al., 1999; Haxby, et al., 2000; Hoffman et Haxby, 2000), et le STSp semble être impliqué dans la représentation des aspects variables du visage, comme les expressions faciales, l'âge et le sexe (Haxby, et al., 2000; Hoffman et Haxby, 2000; Puce, et al., 1998). Ces régions sont reconnues pour être activées de façon bilatérale, quoique plusieurs études en imagerie ont indiqué une plus grande activation dans l'hémisphère droit (HD) (Chao, et al., 1999; Halgren, et al., 1999; Haxby, et al., 1999; Ishai, et al., 2005; Kanwisher, et al., 1997; McCarthy, et al., 1997; Rossion, et al., 2000; Sergent, et al., 1992). Quant au «système étendu», la région des LTA est associée aux représentations des connaissances biographiques et autobiographiques. En effet, le LTA est considéré comme étant une zone cruciale d'intégration multimodale, qui échange des informations avec les structures limbiques et les aires corticales de la voie occipito-temporale ventrale impliquée dans l'identification des visages (Barbeau, et al., 2008). Lors du traitement sémantique de visages célèbres, la grande majorité des études en neuroimagerie ont démontré une activation bilatérale des LTA avec une plus grande activation dans l'HD (Damasio, et al., 1996; Gorno-Tempini et Price, 2001; Grabowski, et al., 2001; Leveroni, et al., 2000; Sergent, et al., 1992), alors que d'autres études ont rapporté une activation uniquement dans le LTA droit (Nakamura, et al., 2000), ou uniquement dans le LTA gauche (Gorno-Tempini, et al., 1998 ; 2000).

D'un point de vue neuropsychologique, des études de cas ont rapporté des patients démontrant des pertes de connaissances biographiques spécifiques de personnes connues suite à une lésion dans la région du LTA, souvent prédominante dans l'HD (Joubert, et al., 2004; 2006). En effet, des déficits sémantiques des personnes connues, ou agnosie multimodale de personnes connues, est un syndrome neurologique rare qui est caractérisé par une incapacité à

reconnaitre quelqu'un de connu ou familier. Cette incapacité survient indépendamment de la modalité de présentation utilisée en raison d'une perte des connaissances sémantiques, alors que le traitement perceptif du visage demeure relativement intact (Busigny, et al., 2009; Evans, et al., 1995; Gainotti, et al., 2003; Joubert, et al., 2006). Ce syndrome doit être distingué de la prosopagnosie, un syndrome différent caractérisé par une incapacité à reconnaître les visages au niveau perceptif et résultant généralement de lésions occipito-temporales postérieures (voir Busigny, et al, 2010 pour une étude de cas détaillée). Par conséquent, une dissociation est observée dans la littérature neuropsychologique. D'une part, des déficits de la reconnaissance perceptuelle des visages sont associés à des lésions occipito-temporales postérieures, et d'autre part, des déficits sémantiques spécifiques lors de l'identification de personnes connues sont associés à des lésions dans la région des LTA. Ces résultats appuient le modèle proposé par Haxby et collègues (2000) selon lequel, bien qu'elles fassent parti d'un réseau commun, les régions occipito-temporales postérieures jouent un rôle prépondérant dans les aspects de la perception visuelle du traitement des visages, tandis que les régions des LTA jouent un rôle plus important dans les aspects sémantiques de l'identification des personnes.

Enfin, bien que plusieurs de ces études aient retrouvé une activation dans la région du LTA pendant le traitement sémantique de visages célèbres, aucune d'elles n'a cependant comparé directement le traitement perceptif au traitement sémantique en utilisant une même tâche et de mêmes consignes pour les deux conditions, permettant ainsi de les comparer directement.

3.2.2. Rappel des objectifs et hypothèses du premier article

Sur la base d'études en neuroimagerie et neuropsychologie nommées précédemment, l'objectif de la première étude était donc de comparer directement les patrons d'activations cérébraux fonctionnels reliés au traitement de visages célèbres (traitement sémantique) versus le traitement de visages inconnus (traitement perceptif) en utilisant la même tâche de catégorisation sémantique implicite en IRMf. Ainsi, pendant que leur activité corticale était enregistrée en IRMf, les participants étaient invités à compléter une tâche de jugement de catégorisation sémantique spécifique concernant la profession (e.g. acteur, chanteur, Premier ministre) en visionnant des visages célèbres, inconnus et embrouillés.

L'hypothèse était que le traitement de visages célèbres susciterait une plus grande activation dans la région des LTA comparé au traitement de visages inconnus, en raison de l'importance de cette région dans le traitement des connaissances sémantiques des personnes connues.

3.2.3. Résumé et interprétation des résultats du premier article

Les résultats de notre étude montrent 1) une activation significative dans les régions bilatérales du cortex visuel extrastrié occipito-temporal lors du traitement perceptif et sémantique des visages, 2) une activation significative dans le LTA gauche lors du traitement perceptif et sémantique des visages, 3) une augmentation de l'activation bilatérale dans les LTA lors du traitement sémantique comparativement au traitement perceptif des visages.

3.2.3.i Analyse de conjonction

Dans un premier temps, une analyse de conjonction a été menée dans le but d'investiguer les régions corticales communes activées tant par le traitement perceptif que sémantique des visages célèbres et inconnus. Des activations significatives ($p < 0.05^{\text{FWE}}$) sont observées dans le cortex visuel extrastrié occipito-temporal. Cette région, telle que décrite dans le modèle de Haxby et collègues (2000), correspond au «système principal» du traitement perceptif des visages. Les plus grands pics d'activation sont observés bilatéralement dans la région du gyrus fusiforme, responsable de la catégorisation globale des visages ainsi que dans la perception holistique individuelle (Haxby, et al., 2000; Hoffman et Haxby, 2000; Rossion, et al., 2000; Rossion, Schiltz, et al., 2003; Rossion, Caldara, et al., 2003; Sergent, et al., 1992), et dans le gyrus occipital inférieur, responsable de l'analyse précise des traits faciaux (Halgren, et al., 1999; Haxby, et al., 2000; Hoffman et Haxby, 2000). À l'extérieur de ce «système principal», des activations significatives sont également observées dans le gyrus frontal inférieur et médian droit. Différentes études ont suggéré que le gyrus préfrontal inférieur jouerait un rôle dans le traitement sémantique, (Bright, et al., 2004; Perani, et al., 1999; Thierry, et al., 2003), plus spécifiquement dans les aspects exécutifs de la cognition sémantique (Jefferies, 2013).

De plus, l'analyse de conjonction démontre que le LTA gauche est activé à un niveau de significativité préétabli ($p < 0.001$ non-corrigé), autant pour le traitement des visages célèbres qu'inconnus. Bien que ce résultat puisse paraître surprenant, il peut être expliqué potentiellement par la nature de notre tâche sémantique. En effet, les participants devaient effectuer une tâche dans laquelle un jugement sémantique catégoriel était demandé, quel que soit le type de visage présenté (célèbre, inconnu, embrouillé). Ils devaient donc répondre par oui ou non si le nom de la profession inscrit sous la photo du visage présenté correspondait bel

et bien au visage associé. Par conséquent, en raison de la nature sémantique de la tâche, le réseau sémantique neuronal a pu être activé automatiquement pendant le traitement perceptif des visages inconnus.

Une interprétation alternative peut également être que la région du LTA pourrait jouer un rôle indéterminé dans certains aspects du traitement perceptif des visages (Barton, et al., 2003; Barton, 2008). En effet, dans cette étude de cas de Barton (2003, 2008), la patiente TS, une femme de 33 ans qui a souffert de graves blessures à la tête provoquant des lésions cérébrales bilatérales dans la région du LTA, épargnant toutefois les gyrus fusiforme et lingual bilatéral, démontrait des difficultés dans le traitement des visages. Elle avait d'importants déficits dans la mémorisation des visages et dans la reconnaissance de visages célèbres. De plus, elle démontrait d'importantes difficultés avec le pairage de visages inconnus, telles que mesurées avec le Benton Face Recognition Test, et avait certaines difficultés avec les relations globales entre les différentes parties faciales des visages présentés simultanément. Les auteurs avaient ainsi conclu que de subtils déficits perceptifs résultent de lésions au niveau du LTA. Plus récemment, Busigny et collègues (2014) ont évalué le patient LR, un homme de 60 ans qui a eu un accident de voiture à l'âge de 19 ans lui causant des dommages aux parties antérieures et inférieures du lobe temporal droit, épargnant toutefois les régions plus postérieures, telles que le gyrus fusiforme. LR avait effectué plusieurs expériences nécessitant un traitement de visages inconnus et les résultats démontraient que le traitement perceptif des visages pouvait être spécifiquement affecté suite à des lésions cérébrales au LTA droit, sans que les régions plus postérieures ne soient touchées. Selon la nature des difficultés que présentait LR, celles-ci semblaient associées à la perception holistique du visage, telle qu'observée dans des cas de prosopagnosie avec des lésions cérébrales postérieures. Ces études de cas fournissent de

nouvelles avenues sur le rôle joué par la région des LTA, suggérant ainsi que cette région pourrait jouer un rôle dans certains aspects spécifiques du traitement perceptif des visages, en plus de son rôle dans le traitement sémantique. Cette nouvelle avenue mériterait d'être investiguée plus amplement dans le futur.

3.2.3.ii Comparaison directe des processus de traitement perceptif et sémantique

Au-delà de ces activations communes retrouvées dans le réseau du traitement des visages, la comparaison directe entre les visages célèbres et inconnus, par rapport à leur niveau de base (visages modifiés) afin d'éliminer le traitement visuel primaire, démontre une plus grande activation bilatérale dans la région du LTA lorsque des visages célèbres sont traités. Par conséquent, puisqu'une activation plus forte est observée dans cette région pendant le traitement sémantique de visages célèbres, ces résultats soutiennent l'idée que les LTA sont impliqués dans une plus grande mesure dans le traitement des connaissances sémantiques spécifiques à un individu que dans les aspects plus perceptifs du traitement des visages, avec le LTA droit qui est légèrement plus activé que le LTA gauche. Ces résultats sont congruents avec plusieurs études en imagerie antérieures qui ont démontré une activation bilatérale dans le LTA avec une plus grande activation dans l'HD pendant le traitement sémantique de visages célèbres (Damasio, et al., 1996; Gorno-Tempini et Price, 2001; Grabowski, et al., 2001; Leveroni, et al., 2000; Sergent, et al., 1992). De plus, les présents résultats concordent également avec l'étude récente en IRMf et connectivité fonctionnelle de Brambati et collègues (2010) selon laquelle le LTA droit est plus activé que le LTA gauche lors du traitement sémantique de visages célèbres. En effet, les auteurs avaient modulé le niveau de spécificité du traitement sémantique (général versus spécifique) qui était requis pour récupérer des

connaissances biographiques suite à la présentation de photos de visages célèbres. Les participants devaient alors faire un jugement sémantique concernant la profession inscrite sous la photo, tant à un niveau général (e.g. politique, sport, artiste) que spécifique (e.g. Président, joueur de soccer, acteur, chanteur). Leurs résultats démontraient des activations à l'intérieur du réseau du traitement des visages qui comprend les régions occipito-temporales et du LTA, avec une activation prédominante dans l'HD. Leurs résultats mettaient également en évidence que les activations dans la région du LTA sont modulées par la spécificité du traitement sémantique requis, et qu'il y a des connexions neuronales bidirectionnelles entre les régions temporales postérieures et antérieures pendant le traitement sémantique de visages célèbres. Ceci suggère une interaction constante entre les régions impliquées dans le traitement des visages.

En résumé, les résultats de la présente étude en IRMf apportent de nouveaux éléments en faveur du rôle joué par les LTA dans le traitement sémantique des visages connus, et soutient l'hypothèse de la présence d'un gradient des régions postérieures vers les régions antérieures concernant le traitement perceptif versus le traitement sémantique des visages (Joubert, et al., 2004). Bien que plusieurs études antérieures aient rapporté des activations en IRMf dans la région du LTA lors du traitement sémantique des visages connus, ceci est la première étude à notre connaissance qui a directement comparé le traitement de visages inconnus versus célèbres en utilisant exactement la même tâche avec les mêmes instructions.

3.3. Article 2 : Article 2 : La relation entre les déficits en mémoire sémantique et la symptomatologie dépressive dans le vieillissement normal, le Trouble cognitif léger et la dépression tardive

3.3.1. Résumé des études antérieures

La mémoire épisodique est généralement le domaine cognitif le plus altéré chez les aînés TCLa (Petersen, et al., 1999). Cependant, plusieurs études au cours des dernières années ont démontré que les déficits sémantiques représentent également un autre aspect de la mémoire qui est affecté chez les patients TCLa. En effet, plusieurs études ont permis de documenter des déficits sémantiques concernant les connaissances biographiques sur les personnes célèbres auprès de cette population clinique (Thompson, et al., 2002; Estevez-Gonzalez, et al., 2004; Vogel, et al., 2005; Joubert, et al., 2008 ; 2010). Plus précisément, Joubert et collègues (2010) ont démontré chez les TCLa que leurs capacités à nommer des visages connus et à fournir des connaissances sémantiques à leur sujet se retrouvent affectées lorsque comparés à des sujets sains.

De plus, des études antérieures ont démontré que la dépression, qui est présente chez près de la moitié des patients TCLa (Apostolova et Cummings, 2008), a une influence sur le fonctionnement cognitif de ces individus (Dierckx, et al., 2007; Bruce, et al., 2008; Hudon, et al., 2008). En effet, Hudon et collègues (2008) ont démontré que les aînés TCLa avec symptômes dépressifs (TCLa-D) sont plus déficitaires à des tâches exécutives que les aînés TCLa avec peu ou pas de symptômes dépressifs. Cependant, d'autres études rapportent que la présence de symptômes dépressifs chez des patients TCLa est associée à une meilleure performance à des tâches de mémoire (Dierckx, et al., 2007; Bruce, et al., 2008). Ainsi, la présence de symptômes dépressifs n'est pas nécessairement associée à de plus grands déficits cognitifs.

Une autre condition clinique associée à la présence de symptômes dépressifs chez les aînés est la dépression tardive «late-life depression» (LLD). Tout comme le concept de TCLa, la LLD est associée à un haut risque de développer la DTA (Jorm, 2000; van Reekum, et al., 2005; Ownby, et al., 2006). Les patients LLD ont généralement des symptômes dépressifs et cognitifs concomitants, tout comme les aînés TCLa-D. Toutefois, il y a peu d'études dans la littérature qui suggère la présence de déficits sémantiques chez les aînés LLD. Plusieurs chercheurs rapportent la présence d'une anomie chez les adultes avec une dépression majeure qui pourrait être expliquée en partie par une dégradation des représentations sémantiques (King, et al., 1991; Boone, et al., 1994; Palmer, et al., 1996), alors que d'autres ont démontré que l'anomie retrouvée auprès de cette population clinique est plutôt reliée à un déficit de l'accès lexical, soit un déficit des processus de récupération des informations (Georgieff, et al., 1998). Chez les aînés TCLa, certains chercheurs retrouvent également ce déficit qui explique à un certain point les déficits sémantiques rencontrés auprès de cette population (Duong, et al., 2006). Toutefois, selon Joubert et collègues (2010) ces patients présentent des déficits sémantiques centraux et non seulement de récupération. Ainsi, en utilisant une tâche qui minimise l'effort des processus de récupération des informations, ceci devrait aider à différencier les aînés sains et ceux avec un TCLa, TCLa-D et LLD selon leur performance obtenue à la tâche de mémoire sémantique de personnes célèbres.

3.3.2. Rappel des objectifs et hypothèses du second article

L'objectif du deuxième article était donc tout d'abord d'investiguer si les déficits de la MS chez les TCLa sont modulés par la présence (groupe TCLa-D) ou l'absence (groupe TCLa) de symptômes dépressifs. Le second objectif était ensuite de comparer les performances à la

tâche de MS de personnes célèbres (questions biographiques générales et spécifiques) des groupes TCLa et TCLa-D à celles du groupe LLD. Cette étude est la première à documenter une association entre les symptômes dépressifs et la MS chez les aînés TCLa.

Selon de récentes études (e.g. de Bruce et collègues (2008) qui révélaient que la présence de symptômes dépressifs est associée à une meilleure performance de la mémoire), nos hypothèses étaient que les performances à la tâche de MS seraient affectées tant pour le groupe TCLa que TCLa-D, et que les performances seraient plus faibles en l'absence de symptômes dépressifs concomitants. Enfin, le groupe LLD ne devrait pas démontrer de déficits sémantiques.

3.3.3. Résumé et interprétation des résultats du second article

3.3.3.i La dépression et la mémoire sémantique

Les résultats de notre étude ont montré que le groupe TCLa-D est significativement plus faible que le groupe LLD et le groupe contrôle aux questions biographiques spécifiques. Quant au groupe TCLa, leurs performances ne se différencient significativement pas de celles des autres groupes. Ainsi, ces résultats suggèrent que les déficits sémantiques observés chez les TCLa sont associés dans une certaine mesure à la présence de symptômes dépressifs concomitants. Toutefois, la dépression à elle seule ne peut engendrer des déficits sémantiques puisque le groupe LLD n'a démontré aucune atteinte de la mémoire sémantique.

La présente étude renchérit les connaissances que nous avons au sujet des déficits sémantiques chez les TCLa (Joubert, et al., 2008; 2010; Vogel, et al., 2005). Plus précisément, nos résultats révèlent que la détérioration des connaissances sur les personnes connues auprès de cette population clinique est liée à des symptômes non-cognitifs, tels que la dépression. Cette association entre les déficits sémantiques et les symptômes dépressifs peut être entre autre expliquée par le fait que les aînés TCLa-D ont un risque accru de développer la DTA

comparé aux aînés TCLa sans symptômes dépressifs (Modrego et Ferrandez, 2004). De plus, il se pourrait que les aînés TCLa et TCLa-D aient des caractéristiques neuropathologiques distinctes (Panza, et al., 2010), ce qui pourrait expliquer à un certain point les différences observées au niveau cognitif entre ces deux groupes.

De plus, les présents résultats démontrent que les groupes TCLa-D et LLD diffèrent au niveau cognitif. Ceci suggère que la dépression seule ne peut engendrer des déficits sémantiques chez les aînés qui sont à risque de développer une DTA. Ceci peut également suggérer que les aînés TCLa-D et LLD n'appartiennent pas au même groupe nosologique. Cette étude corrobore également les résultats antérieurs qui ont montré qu'il n'y a aucune dégradation de la mémoire sémantique chez les aînés avec une LLD (Elderkin-Thompson, et al., 2004). En effet, contrairement aux tâches de rappels libres qui sont reconnues pour être déficitaires chez les aînés avec une LLD (Georgieff, et al., 1998), la tâche sémantique utilisée dans la présente étude était composée de questions fermées composées de phrases complètes. Elles fournissaient un maximum d'informations contextuelles et exigeaient seulement une réponse courte de type oui/non par le participant, minimisant ainsi les processus de récupération des informations dans la mémoire sémantique. L'utilisation de cette tâche de reconnaissance sémantique minimisant l'effort de récupération peut donc logiquement expliquer l'absence de déficits observée dans la présente étude chez les aînés avec une LLD. Puisque la même tâche sémantique a été utilisée auprès des différents groupes de participants, les déficits sémantiques observés chez les aînés TCLa-D peuvent donc difficilement être expliqués par des difficultés de récupération. En effet, ces déficits semblent davantage pointer vers de véritables déficits sémantiques, reflétant ainsi une certaine dégradation des connaissances sémantiques auprès de cette population. Cette interprétation est également soutenue par les résultats de l'analyse corrélacionnelle. Cette analyse a été menée afin de déterminer si la performance des patients du groupe TCLa-D à la tâche sémantique des personnes connues était associée aux processus de récupération à l'effort ou aux fonctions

exécutives. Les résultats de cette analyse ne montrent aucune association significative entre les déficits sémantiques observés à la tâche sémantique de personnes connues et à la tâche de rappel libre (test RI/RL 16; nombre total de mots rappelés) ou aux fonctions exécutives (conditions Inhibition et Flexibilité du Stroop; temps pour compléter la tâche).

Il est également important de mentionner que les patients du groupe TCLa-D n'ont pas répondu plus aléatoirement que les patients des autres groupes, c'est-à-dire que la proportion de réponses faux-positifs et faux-négatifs est comparable entre tous les groupes. Ainsi, il n'y a aucune différence significative entre les groupes en termes de stratégies utilisées pour répondre aux différentes questions sémantiques.

Finalement, il est intéressant de tenter d'interpréter pourquoi le groupe TCLa-D est plus déficitaire que les autres groupes au «Boston Naming Test» (BNT), alors qu'il ne se différencie pas des autres groupes au «Pyramid and Palms Trees Test» (PPTT). Comment ces résultats peuvent être reliés à la performance des patients TCLa-D à la tâche sémantique des personnes connues? Tout d'abord, les autres groupes de participants de la présente étude (normaux, TCLa, LLD) étaient affectés de façon similaire au BNT et à la tâche sémantique de personnes connues. Toutefois, les performances au PPTT étaient comparables à travers l'ensemble des groupes. Une explication possible est que les déficits sémantiques doivent être assez importants avant que les patients deviennent déficitaires au PPTT. Ainsi, les déficits sémantiques chez les aînés TCLa-D peuvent avoir été trop faibles pour être détectés avec le PPTT, mais assez importants pour avoir été observés dans la tâche sémantique de personnes connues. De plus, de récentes études suggèrent que le PPTT pourrait manquer de fiabilité et de validité (Klein et Buchanan, 2009). Alternativement, il demeure possible qu'il ait pu y avoir une difficulté d'accès lexical dans le groupe TCLa-D, sans lien avec des déficits sémantiques, ce qui aurait nuit à leurs performances au BNT.

3.3.3.ii Les connaissances sur les personnes célèbres

Dans la présente étude, seules les performances du groupe TCLa-D étaient significativement plus faibles aux questions se rapportant aux connaissances sémantiques plus spécifiques (connaissances biographiques uniques), mais pas aux questions se rapportant aux connaissances sémantiques générales (occupation, nationalité). Ces résultats peuvent être interprétés d'un point de vue théorique. Ainsi, deux hypothèses alternatives ont été proposées concernant le stockage des informations en mémoire sémantiques, soit celles de «l'organisation catégorielle» et de «l'organisation associative» (pour une revue de littérature, voir Weise, 2011). Selon la première hypothèse, les connaissances biographiques seraient organisées de façon catégorielle (Burton, et al., 1990; Stone, 2008) et peuvent être partagées par différents individus connus. Alternativement, les connaissances biographiques peuvent également être organisées de façon associative (Schweinberger, 1996; Wiese et Schweinberger, 2011), dépendamment des patrons d'associations entre une personne connue et les événements spécifique vécus par cette personne. Dans la présente étude, les questions sémantiques générales concernant l'occupation et la nationalité étaient présumées être organisées de façon catégorielle, alors que les questions sémantiques spécifiques étaient présumées être organisées de façon associative. Les résultats soutiennent tout d'abord la notion qu'il existe des différences intrinsèques (e.g. organisation catégorielle versus associative) dans l'organisation cognitive des connaissances sur les personnes connues. De plus, ceci suggère que les connaissances uniques et associatives sont plus vulnérables dans un contexte de déclin cognitif. En d'autres termes, nos résultats fournissent de nouvelles données quant à l'organisation de la mémoire sémantique et sur la nature du déclin cognitif chez les aînés à risque de développer une DTA.

3.4. Implications cliniques et théoriques de la thèse

Sur le plan théorique, les résultats de la première étude en IRMf concordent avec le modèle proposé par Haxby et collègues (2000), soit que les régions occipito-temporales sont associées au traitement perceptif des visages, alors que les régions temporales antérieures sont associées au traitement sémantique des visages. Toutefois, la présente étude apporte de nouvelles avenues encore peu explorées à ce jour quant au rôle joué par la région des LTA au niveau perceptif. En effet, quelques études récentes ont suggéré que cette région pourrait jouer un rôle dans des aspects spécifiques du traitement perceptif des visages, en plus de son rôle dans le traitement sémantique (Barton, et al., 2003, Barton, 2008; Busigny, et al., 2014). Les résultats du premier article semblent abonder dans le même sens. L'analyse de conjonction démontre que le LTA gauche est activé autant pour le traitement des visages connus qu'inconnus, laissant ouverte la possibilité que cette région participe dans une certaine mesure à certains aspects du traitement perceptif des visages. Des études ultérieures permettraient d'améliorer notre compréhension quant au rôle joué par les LTA dans le traitement perceptif des visages qui demeure à ce jour nébuleux.

Sur le plan clinique, les résultats de la deuxième étude auprès de personnes âgées avec un TCLa apportent de nouvelles connaissances quant à l'impact des symptômes dépressifs sur la MS et de manière plus générale sur la cognition auprès de cette population. En effet, aucune étude n'avait à ce jour étudié la relation entre les symptômes dépressifs et la MS chez les TCLa. Ceci est d'une grande importance puisqu'une proportion importante d'aînés avec un TCLa présente également des symptômes dépressifs concomitants, et l'impact que ceux-ci peuvent avoir sur la MS est encore inconnu. Ainsi, les résultats de la présente étude améliorent les connaissances que nous avons au sujet des déficits sémantiques chez les TCLa et abondent dans le sens que la détérioration des connaissances sur les personnes connues auprès de cette

population clinique soit liée aux symptômes dépressifs. Ces résultats mettent en lumière l'importance du clinicien à bien évaluer la présence de symptômes dépressifs en contexte d'évaluation et de détection précoce d'un TCL ou de la DTA. En effet, la détection hâtive d'une symptomatologie dépressive chez ce type de population peut être critique en début de maladie afin de bien connaître la suite de l'évolution de la maladie et orienter le traitement. Il est vrai que depuis quelques années, les cliniciens sont de plus en plus sensibilisés à l'importance de l'évaluation des symptômes dépressifs chez les aînés qui présentent un TCL ou chez qui l'on suspecte un début de DTA, mais il paraît important, voire même essentiel qu'une telle vérification fasse automatiquement partie de l'évaluation cognitive auprès de cette population. Par exemple, un questionnaire tel que le Geriatric Depression Scale (GDS) est un outil rapide et facile à utiliser par les cliniciens et est assez sensible pour mesurer la présence et la sévérité de la symptomatologie dépressive.

De plus, il existe dans la littérature une incertitude quant à savoir si la LLD doit être reconnue comme étant une forme de TCLa-D ou un prodrome de la DTA, ou alternativement, comme un syndrome distinct qui représenterait un facteur de risque de conversion en TCLa ou DTA (Panza, et al, 2010 ; Simard, et al., 2009). Les présents résultats démontrent que les groupes TCLa-D et LLD diffèrent au niveau cognitif. En effet, le groupe TCLa-D démontre une performance significativement plus faible à la tâche sémantique comparée aux autres groupes (normaux, TCLa, LLD) alors que le groupe LLD ne diffère pas des deux autres groupes (normaux, TCLa). Ces résultats corroborent ceux d'études antérieures qui ont montré qu'il n'y a aucune dégradation de la mémoire sémantique chez les aînés avec une LLD (Elderkin-Thompson, et al., 2004). Ceci laisse suggérer que la dépression seule ne peut engendrer des déficits sémantiques chez les aînés, et qu'elle doit par conséquent être associée à un TCLa pour nuire à la MS. Ainsi, ces résultats apportent de nouvelles pistes au niveau clinique concernant les aînés TCLa-D ou LLD et suggèrent que ces deux concepts

n'appartiennent pas au même groupe nosologique, c'est-à-dire que ces deux concepts sont considérés comme étant deux diagnostics distincts.

De plus, l'analyse de biomarqueurs spécifiques à chacune de ces maladies pourrait aider à différencier les aînés LLD versus TCLa. En effet, il semblerait que les personnes dépressives démontrent par exemple un taux de cortisol plus élevé que les aînés en santé. Quant aux personnes avec un TCLa, elles auraient des modifications biochimiques dans le liquide cérébro-spinal (diminution du peptide A bêta 42, augmentation de la protéine Tau et Phospho-Tau), une atrophie des structures temporales internes mesurée en IRM volumétrique, notamment de l'hippocampe, une rétention significative d'un traceur de la substance amyloïde mesurée en TEP, et un hypométabolisme temporo-pariétal, du precuneus et du cingulaire postérieur mesuré en PET (Dubois et al., 2007). L'analyse des biomarqueurs physiologiques deviennent un outil supplémentaire précieux pour le clinicien afin de mieux déterminer quel type de pathologie présente son patient. Selon Ewers et collègues (2012), la meilleure façon de prédire si un TCL se convertira en DTA serait de mesurer la présence de biomarqueurs retrouvés dans le liquide cérébro-spinal (tels que décrit précédemment) combinée à une évaluation neuropsychologique exhaustive, en utilisant plus particulièrement les tests cognitifs Trail B, une tâche de mémoire en rappel différé, l'empan de chiffre et la fluence verbale catégorielle. Des difficultés à ces tâches neuropsychologiques prédiraient une conversion du TCL en DTA.

Cependant, beaucoup de travail reste à faire afin de mieux uniformiser l'évaluation de la LLD chez les TCLa et ainsi mieux comprendre l'association entre la LLD et le développement subséquent en TCLa ou DTA. En effet, le manque de consistance entre les différentes études dans leur procédure utilisée pour évaluer la présence de symptômes

dépressifs chez les TCLa (pas les mêmes questionnaires utilisés, cut-offs variables aux différents questionnaires, présence ou absence de traitement des symptômes dépressifs, présence de symptômes dépressifs avec ou sans atteinte du critère diagnostique de dépression majeure du DSM, pas le même type de population utilisée; patients à l'hôpital vs. population générale) rend plus difficile la possibilité de faire une corrélation claire entre ces différents diagnostics.

Au final, les présents résultats répondent difficilement à la question du rôle de la dépression chez les TCLa ou dans la phase initiale de la DTA, à savoir si la dépression est un facteur de risque de conversion ou est en fait un prodrome de la DTA. Cette question demeure un débat important dans la littérature et autant d'études défendent de part et d'autre chacune de ces hypothèses.

3.5. Limites de la thèse et perspectives futures

Malgré toutes les précautions et l'attention portée sur le plan méthodologique, la présente thèse comporte des limites qui doivent être soulignées. Quelques pistes relatives aux perspectives d'études futures doivent être considérées.

3.5.1. article 1 : Substrats neuronaux du traitement sémantique de visages célèbres mesurés en IRMf chez une population de jeunes adultes

Mentionnons d'abord la taille modeste de notre groupe (15 participants). Des études futures avec un nombre de participants plus grand et permettant de répliquer nos résultats seraient d'une grande valeur. De plus, il est bien connu que l'IRMf n'est pas la technique de neuroimagerie la plus optimale afin de d'observer des activations dans la région des LTA. En

effet, les activations obtenues en IRMf sont compromises dans la région des pôles temporaux en raison de la distorsion du signal dû à leur proximité des canaux auditifs et des sinus nasaux. Il serait donc intéressant de reproduire la même étude avec d'autres techniques d'imagerie (par exemple la TEP, TMS ou MEG) qui elles offrent une meilleure résolution temporelle et qui ne sont pas, ou moins soumises à ces contraintes techniques. Enfin, la même tâche sémantique a été utilisée pour l'ensemble des visages présentés (célèbre, inconnus, embrouillés). Il est possible que le réseau sémantique neuronal ait pu être activé automatiquement pendant le traitement perceptif des visages inconnus et ainsi influencer les activations cérébrales observées.

3.5.2. article 2 : Article 2 : La relation entre les déficits en mémoire sémantique et la symptomatologie dépressive dans le vieillissement normal, le Trouble cognitif léger et la dépression tardive

Également pour cette étude, mentionnons d'abord la taille modeste de nos groupes de patients TCLa, TCLa-D et LLD en raison de la difficulté à recruter ces patients. En effet, le nombre d'aînés TCLa, TCLa-D ou LLD est plutôt faible dans la population comparativement aux aînés en bonne santé. Ensuite, simplement émettre le diagnostic en soi de TCLa, TCLa-D ou LLD peut s'avérer ardu étant donné la grande hétérogénéité retrouvée dans le profil clinique de ces patients. De plus, d'autres études devraient investiguer si les aînés TCLa ou TCLa-D diffèrent non seulement d'un point de vue cognitif, mais également d'un point de vue biologique (par exemple, y a-t-il un facteur génétique qui diffère entre ces deux populations?) afin de mieux comprendre ce qui les distingue. Aussi, puisque l'association entre la dépression et les déficits cognitifs chez les aînés est encore peu étudiée, il serait nécessaire de conduire

des études longitudinales afin de vérifier l'impact au long cours des symptômes dépressifs sur les déficits cognitifs chez les TCLa. Enfin, d'autres études sont clairement nécessaires afin d'explorer la relation complexe qui existe entre les habiletés sémantiques et les fonctions exécutives chez les aînés TCLa et TCLa-D.

3.6. Conclusion

Les résultats obtenus dans le contexte de cette thèse soutiennent l'idée voulant que les régions temporales postérieures soient associées au traitement perceptif des visages, alors que les régions temporales antérieures soient davantage associées au traitement sémantique des visages. Ces résultats mettent en lumière le rôle clé que jouent les LTA dans la récupération d'informations biographiques et sémantiques de personnes connues. Toutefois, la récupération d'informations biographiques sémantiques effectuée à partir de visages connus demeure un sujet vaste et fascinant encore peu exploré à ce jour. De grands questionnements demeurent non résolus dans la littérature, tels que l'interaction et les connexions exactes qu'auraient les LTA avec les autres régions corticales, ou encore l'implication possible des LTA dans d'autres processus cognitifs, tels que le traitement perceptif des visages. Dans un deuxième temps, les résultats de la présente thèse apportent de nouvelles connaissances concernant l'impact de symptômes dépressifs sur le fonctionnement de la MS chez les aînés TCLa. Ainsi, nos résultats démontrent que la présence de symptômes dépressifs amplifie les déficits en MS auprès de cette population clinique, et que la dépression à elle seule ne peut causer de déficits sémantiques. Ces résultats sont d'une grande importance puisque notre compréhension clinique sur le TCLa demeure à ce jour plutôt restreinte, et ce, malgré le fait que le nombre de personnes âgées TCLa ne cesse d'augmenter en raison du vieillissement général de la

population. La venue de nouvelles connaissances quant aux déficits cognitifs observés auprès de cette population et des facteurs pouvant influencer leur profil cognitif permettront de mettre sur pied des interventions cliniques mieux adaptées pour aider les patients souffrant de TCLa.

Bibliographie

- Adlam, A.L., Patterson, K., Rogers, T.T., Nestor, P.J., Salmond, C.H., Acosta-Cabronero, J., et al. (2006). Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin? *Brain, 129(Pt 11)*, 3066-80.
- Adolphs R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience 4*, 165-178.
- Adolphs, R. & Spezio, M. (2006). Role of the amygdala in processing social stimuli. *Progress in Brain Research, 156*, 363–378.
- Aguirre, G. K., Zarahn, E., & D'Esposito, M. (1998). An area within human ventral cortex sensitive to "building" stimuli: evidence and implications. *Neuron, 21(2)*, 373-83.
- Ahmed, S., Arnold, R., Thompson, S.A., Graham, K.S., Hodges, J.R. (2008). Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. *Cortex 44(6)*, 746-752.

- Alexopoulos, G.S. (2005). Depression in the elderly. *Lancet*, 365, 1961–1970.
- Allison, T., Puce, A., McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci.*, 4, 267--278.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC: APA.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J.M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., et al. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, 64(5), 492-498.
- Apostolova, L. G. & Cummings, J. L. (2008). Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25(2), 115-26.
- Avidan, G., Hasson, U., Malach, R., Behrmann, M. (2005). Detailed exploration of face-related processing in congenital prosopagnosia: 2. Functional neuroimaging findings. *J Cogn Neurosci.*, 17, 1150-1167.
- Backman, L., Jones, S., Berger, A.K., Laukka, E.J., Small, B.J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology*, 19, 520-531.
- Baddley, A. D. (1984). Neuropsychological evidence and the semantic/episodic distinction (commentary). *Behavioral and brain Sciences*, 7, 238-239.
- Badre, D., Poldrack, R.A., Pare-Blagoev, E.J., Insler, R.Z., & Wagner, A.D. (2005). Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron*, 47, 907-918.
- Barbarotto, R., Capitani, E., Spinnler, H., Trivelli, C. (1995). Slowly progressive

- semantic impairment category specificity. *Neurocase*, *1*, 107-119.
- Barbeau, E.J., Didic, M., Joubert, S., Guedj, E., Koric, L., Felician, O., et al. (2012).
Extent and neural basis of semantic memory impairment in mild cognitive impairment.
J Alzheimers Dis, *28*, 823-837.
- Barbeau, S., Joubert, S., Felician, O. (2008). *Traitement et reconnaissance des visages :
Du percept à la personne*. Édition Solal, Marseille.
- Barbeau, E.J., Taylor, M.J., Regis, J., Marquis, P., Chauvel, P., Liégeois-Chauvel, C.
(2008). Spatio temporal dynamics of face recognition. *Cereb Cortex*, *18*(5), 997-1009.
- Barnes, D.E., Alexopoulos, G.S., Lopez, O.L., et al. (2006). Depressive symp-
toms,
vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular
Health Study. *Arch Gen Psychiatry*, *63*, 273–279
- Barry, C., Johnston, R.A., & Scanlan, L.C. (1998). Are faces “special” objects?
Associative and semantic priming of face and object recognition and naming.
*Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A-Human Experimental
Psychology*, *51*(4), 853–882.
- Barton, J.J.S. (2008). Structure and function in acquired prosopagnosia: lessons from a series
of 10 patients with brain damage. *Journal of Neuropsychology*, *2*(Pt1), 197-225.
- Barton, J.J.S., Hanif, H., & Ashraf, S. (2009). Relating visual to verbal semantic
knowledge: The evaluation of object recognition in prosopagnosia. *Brain*, *132*, 3456–
3466.
- Barton, J.J.S., Zhao, J., & Keenan, J.P. (2003). Perception of global facial geometry in the
inversion effect and prosopagnosia." *Neuropsychologia*, *41*, 1703–1711.
- Berger, A. K., Fratiglioni, L. Winblad, B., Bäckman, L. (2005). Alzheimer's disease and

- depression: preclinical comorbidity effects on cognitive functioning. *Cortex*, 41(4), 603-12.
- Binder, J.R., Desai, R.H., Graves, W.W., Conant, L.L. (2009) Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies. *Cerebral Cortex*, 19, 2767-2796.
- Binney, R.J., Embleton, K.V., Jefferies, E., Parker, G.J., Lambon Ralph, M.A. (2010). The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2728-2738.
- Blundo, C., Ricci, M., & Miller, L. (2006). Category-specific knowledge deficit for animals in a patient with herpes simplex encephalitis. *Cogn Neuropsychol*, 23(8), 1248-1268.
- Bodamer, J. (1947). Die-prosop-agnosie. *Arch Psychiat Nerv*, 179, 6-54. English translation by Ellis, H. D., Florence, M. (1990). *Cogn Neuropsychol*, 7(2), 81-105.
- Boeve, B. F., Ferman, T. J., Smith, G. E., Knopman, D. S., Jicha, G. A., Geda, Y. E., et al. (2004). Mild cognitive impairment preceding dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 62, A86.
- Bookheimer, S. (2002). Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 151-188.
- Boone, K.B., Lesser, I., Miller, B., Wohl, M., Berman, N., Lee, A., et al. (1994). Cognitive functioning in a mildly to moderately depressed geriatric sample: Relationship to chronological age. *Journal of the Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 6(3), 267-272.
- Bouvier, S.E., & Engel, S.A. (2006). Behavioral deficits and cortical damage loci in

- cerebral achromatopsia. *Cereb cortex*, 16, 183-191.
- Bozeat, S., Lambon Ralph, M.A., Patterson, K., Garrard, P., Hodges, J.R. (2000). Non-verbal impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 38, 1207-1215.
- Brambati, S.M., Benoit, S., Monetta, L., Belleville, S., Joubert, S. (2010). The role of the anterior temporal lobes in the Semantic Network. *Neuroimage*, 53(2), 674-681.
- Brambati, S.M., Peters, F., Belleville, S., Joubert, S. (2012). Lack of semantic priming effects in famous person recognition in Mild Cognitive Impairment. *Cortex*, 48(4), 414-420.
- Brass, M., Ullsperger, M., Knoesche, T.R., von Cramon, D.Y., Phillips, N.A. (2005). Who comes first? The role of the prefrontal and parietal cortex in cognitive control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(9), 1367-1375.
- Brennen, T., & Bruce, V. (1991). Context effects in the processing of familiar faces. *Psychological Research-Psychologische Forschung*, 53(4), 296-304.
- Bright, P., Moss, H., Tyler, L.K. (2004). Unitary vs multiple semantics: PET studies of word and picture processing. *Brain and Language*, 89(3), 417-432.
- Bruce, V., & Young, A. (1986). Understanding face recognition. *British Journal of Psychology*, 77(Pt 3), 305-327.
- Bruce, J. M., Bhalla, R., Westervelt, H.J., Davis, J., Williams, V., Tremont, G. (2008). Neuropsychological correlates of self-reported depression and self-reported cognition among patients with mild cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 21(1), 34-40.
- Burton, A.M., & Bruce, V. (1992). I recognize your face but I can't remember your name: a simple explanation. *British Journal of Psychology*, 83, 361-380.

- Burton, A.M., & Bruce, V. (1993). Naming faces and identify names: exploring an interactive activation model of person recognition. *Memory, 1*, 457-480.
- Burton, A.M., Bruce, V., & Johnston, R.A. (1990). Understanding face recognition with an interactive activation model. *British Journal of Psychology, 81*(Pt 3), 361–380.
- Busigny, T., Joubert, S, Felician, O., Ceccaldi, M, Rossion, B. (2010). Holistic perception of the individual face is specific and necessary: Evidence from an extensive case study of acquired prosopagnosia. *Neuropsychologia, 48*, 4057-4092.
- Busigny, T., Robaye, L., Dricot, L., Rossion, B. (2009). Right anterior temporal atrophy and person-based semantic defect: A detailed case study. *Neurocase, 15*(6), 485-508.
- Busigny, T., Van Belle, G., Jemel, B., Hosein, A., Joubert, S., Rossion, B. (2014). Face specific impairment in holistic perception following focal lesion of the right anterior temporal lobe. *Neuropsychologia, 56*, 312-33.
- Butters, M.A., Young, J.B., Lopez, O., et al. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci, 10*, 345–357.
- Campanella, F., Fabbro, F., & Urgesi, C. (2013). Cognitive and anatomical underpinnings of the conceptual knowledge for common objects and familiar people: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *PLoS ONE 8*(5): e64596. doi:10.1371/journal.pone.0064596
- Capitani, E., Laiacona, M., Mahon, B., & Caramazza, A. (2003). What are the facts of semantic category-specific deficits? A critical review of the clinical evidence. *Cogn Neuropsychol, 20*(3), 213-261.

- Caramazza, A., & Shelton, J. R. (1998). Domain-specific knowledge systems in the brain the animate-inanimate distinction. *J Cogn Neurosci*, *10*(1), 1-34.
- Carson, D.R., & Burton, A.M. (2001). Semantic priming of person recognition: Categorical priming may be a weaker form of the associative priming effect. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A-Human Experimental Psychology*, *54*(4), 1155–1179
- Chao, L.L., Martin, A., Haxby, J.V. (1999). Are face-responsive regions selective only for faces? *Neuroreport*, *10*, 2945-2950.
- Chen, P., Ganguli, M., Mulsant, B.H., et al. (1999). The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Arch Gen Psychiatry*, *56*, 261–266
- Chiaravalloti, N.D., & Glosser, G. (2004). Memory for faces dissociates from memory for location following anterior temporal lobectomy. *Brain and Cognition*, *54*, 35–42.
- Cipolitti, L. & Maguire, E.A. (2003). A combined neuropsychological and neuroimaging study of topographical and non-verbal memory in semantic dementia. *Neuropsychologia*, *41*, 1148-1159.
- Clague, F., Graham, K.S., Thompson, S.A., & Hodges, J.R. (2011). Is knowledge of famous people compromised in mild cognitive impairment? *Cogn Behav Neurol*, *24*(3), 134-144.
- Collins, A. M. & Quillian, M. R. (1969). Retrieval time from semantic memory. *Journal of verbal learning and verbal behaviour*, *8* (2), 240–247.
- Crook, T., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D., Gershon, S. (1986).

- Age associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol*, 2, 261-276.
- Crutch, S.J., & Warrington, E.K. (2004). The semantic organisation of proper nouns: the case of people and brand names. *Neuropsychologia*, 42(5), 584-96.
- Dalrymple, K.A., Oruç, I., Duchaine, B., Pancaroglu, R., Fox, C.J., Iaria, G., et al. (2011). The anatomic basis of the right face-selective N170 in acquired prosopagnosia: A combined ERP/fMRI study. *Neuropsychologia*, 49(9), 2553–2563.
- Damasio, H., Grabowski, T.J., Tranel, D., Hichwa, R.D., Damasio, A.R. (1996). A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, 380(6574), 499-505.
- Damasio, H., Tranel, D., Grabowski, T., Adolphs, R., Damasio, A. (2004). Neural systems behind word and concept retrieval. *Cognition*, 92(1-2), 179-229.
- della Rocchetta, A.I., & Cipolotti, L. (2004). Preserved knowledge of maps of countries: implications for the organization of semantic memory. *Neurocase*, 10(3), 249-64.
- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of Healthy Cognitive Aging. In F. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* (3rd ed.). New York.
- De Renzi, E., Perani, D., Carlesimo, G.A., Silveri, M.C., Fazio, F. (1994). Prosopagnosia can be associated with damage confined to the right hemisphere – an MRI and PET study and a review of the literature. *Neuropsychologia*, 32(8), 893-902.
- Devlin, J.T., Russell, R.P., Davis, M.H., Price, C.J., Wilson, J., Moss, H.E. et al. (2000). Susceptibility-induced loss of signal: Comparing PET and fMRI on a semantic task. *Neuroimage*, 11, 589-600.
- Didic, M., Felician, O., Ceccaldi, M., Poncet, M. (1999). Les atrophies corticales focales

- progressives. *Revue Neurologique*, 155(4S), 73-82.
- Dierckx, E., Engelborghs, S., De Raedt, R., De Deyn, P.P., & Ponjaert-Kristoffersen, I. (2007). Differentiation between mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and depression by means of cued recall. *Psychological Medicine*, 37(5), 747–755.
- Drane, D.L., Ojemann, G.A., Aylward, E., Ojemann, J.G., Johnson, L.C., Silbergeld, D. L., et al. (2008). Category-specific naming and recognition deficits in temporal lobe epilepsy surgical patients. *Neuropsychologia*, 46(5), 1242–1255.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Dekosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Cummings J, et al., (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol.*, 6(8), 734-746.
- Duncan, J. & Owen, A.M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci.*, 23, Rajah & McIntosh, 2005
- Duong, A., Whitehead, V., Hanratty, K., & Chertkow, H. (2006). The nature of lexico-semantic processing deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 44(10), 1928–1935.
- Elderkin-Thompson, V., Boone, K.B., Hwang, S., Kumar, A. (2004). Neurocognitive profiles in elderly patients with frontotemporal degeneration or major depressive disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(5), 753-771.
- Ellis, A.W., Young, A.W., & Critchley, E.M. (1989). Loss of memory for people following temporal lobe damage. *Brain*, 112, 1469–1483.
- Estevez-Gonzalez, A., Garcia-Sanchez, C., Boltes, A., Otermín, P., Pascual-Sedano, B., Gironell, A. et al. (2004). Semantic knowledge of famous people in mild cognitive impairment and progression to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17(3), 188-95.

- Evans, J. J., Heggs, A. J., Antoun, N., Hodges, J. R. (1995). Progressive prosopagnosia associated with selective right temporal lobe atrophy. A new syndrome? *Brain, 118 (Pt 1)*, 1-13.
- Ewers, M., Walsh, C., Trojanowski, J.Q., Shaw, L.M., Petersen, R.C., Jack, C.R. et al. (2012). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol Aging, 33(7)*, 1203–1214.
- Fairhall, S.L., & Ishai, A. (2007). Effective connectivity within the distributed cortical network for face perception. *Cereb Cortex, 17(10)*, 2400-2406.
- Gainotti, G. (2000). What the locus of brain lesion tells us about the nature of the cognitive defect underlying category-specific disorders: A review. *Cortex, 36*, 539–559.
- Gainotti, G. (2006). Anatomical, functional and cognitive determinants of semantic memory disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 30*, 577–594.
- Gainotti G. (2011). The format of conceptual representations disrupted in semantic dementia: a position paper. *Cortex, 521–529*.
- Gainotti G. (2011). The organization and dissolution of semantic-conceptual knowledge: is the amodal hub the only plausible model? *Brain Cogn., 75(3)*, 299-309.
- Gainotti, G., Barbier, A., Marra, C. (2003). Slowly progressive defect in recognition of familiar people in a patient with right anterior temporal atrophy. *Brain, 126(Pt 4)*, 792-803.
- Gainotti, G., Ferraccioli, M., & Marra, C. (2010). The relation between person identity nodes, familiarity judgment and biographical information. Evidence from two

- patients with right and left anterior temporal atrophy. *Brain Research*, 1307, 103–114.
- Gainotti, G., Ferraccioli, M., Quaranta, D., & Marra, C. (2008). Cross-modal recognition disorders for persons and other unique entities in a patient with right fronto-temporal degeneration. *Cortex*, 44, 238–248.
- Gallois, P., Ovelacq, E., Hautecoeur, P., & Dereux, J.F.(1988). Disconnection and recognition of faces. A case with lesions of the left visual cortex and the splenium. *Rev Neurol (Paris)*, 144(2), 113-119.
- Gauthier, I., Tarr, M.J., Moylan, J., Skudlarski, P., Gore, J.C., Anderson, A.W. (2000a). The fusiform "face area" is part of a network that processes faces at the individual level. *J Cogn Neurosci*, 12(3), 495-504.
- Gentileschi, V., Sperber, S., Spinnler, H. (2001). Crossmodal agnosia for familiar people as a consequences of right infero-pool temporal atrophy. *Cognitive Neuropsychology*, 18, 439-463.
- Georgieff, N., Dominey, P.F., Michel, F., Marie-Cardine, M., & Dalery, J. (1998). Anomia in major depressive state. *Psychiatry Research*, 77(3), 197–208.
- Glosser, G., Salvucci, A.E., & Chiaravalloti, N.D. (2003). Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 61(1), 81–86.
- Gorno-Tempini, M.L., Ciolotti, L., Price, C.J. (2000). Category differences in brain activation studies: where do they come from? *Proc Biol Sci.*, 267, 1253-1258.
- Gorno-Tempini, M.L, Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F. et al. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variant. *Neurology*, 76, 1006-1014.

- Gorno-Tempini, M.L., & Price, C.J. (2001). Identification of famous faces and buildings: a functional neuroimaging study of semantically unique items. *Brain*, *124*(Pt 10), 2087-97.
- Gorno-Tempini, M.L., Price, C.J., Josephs, O., Vandenberghe, R., Cappa, S.F., Kapur, N., et al. (1998). The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain*, *121* (Pt 11), 2103-2118.
- Gorno-Tempini, M.L., Rankin, K.P., Woolley, J.D., Rosen, H.J., Phengrasamy, L., & Miller, B.L. (2004). Cognitive and behavioural profile in a case of right anterior temporal lobe neurodegeneration. *Cortex*, *40*, 631-644.
- Grabowski, T.J., Damasio, H., Tranel, D., Boles Ponto, L.L., Hicwa, R.D., Damasio, A.R. (2001). A role for the left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. *Brain*, *13*, 199-212.
- Graham, J. E., Rockwood, K. Beattie, B.L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., et al. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, *349*(9068), 1793-1796.
- Gross, C. G. & Sergent, J. (1992). Face recognition. *Curr Opin Neurobiol* *2*(2), 156-61.
- Halgren, E., Dale, A. M., Sereno, M.I., Tootell, R.B.H., Marinkovic, K., Rosen, B. (1999). Location of human face-selective cortex with respect to retinotopic areas. *Hum Brain Mapp*, *7*, 29-37
- Hanley, J. R., Young, A. W. & Pearson, N. A. (1989). Defective recognition of familiar people. *Cognitive Neuropsychology*, *6*(2), 179-210.
- Hart, J., Jr., Berndt, R. S., & Caramazza, A. (1985). Category-specific naming deficit following cerebral infarction. *Nature*, *316*(6027), 439-440.

- Hart, J., Jr., & Gordon, B. (1992). Neural subsystems for object knowledge. *Nature*, 359(6390), 60-64.
- Haslam, C., Cook, M., & Coltheart, M. (2001). I know your name but not your face': Explaining modality-based differences in access to biographical knowledge in a patient with retrograde amnesia. *Neurocase*, 7, 189–199.
- Haxby, J.V., Gobbini, M.I., Furey, M.L., Ishai, A., Schouten, J.L., Pietrini, P. (2001). Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science*, 293(5539), 2425-2430.
- Haxby, J.V., Hoffman, E.A., Gobbini, M.I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*, 4(6), 223-233.
- Haxby, J.V., Horwitz, B., Ungerleider, L.G., Mais, J.M., Pietrini, P., Grady, C.L. (1994). The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *Journal of neuroscience*, 14, 6336-6353.
- Haxby, J.V., Ungerleider, L.G., Clark, V.P., Schouten, J.L. Hoffman, E.A. Martin, A. (1999). The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. *Neuron*, 22(1), 189-199.
- Heacaen, H. & Angelergues, R. (1962). Agnosia for faces (prosopagnosia). *Arch. Neurol.*, 7, 24-32.
- Hodges, J.R., Erzinclioglu, S., Patterson, K. (2006). Evolution of cognitive deficits and conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment: a very-long-term follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21(5-6), 380-391.
- Hodges, J.R, Patterson, K, Oxbury, S. & Funnell, E. (1992). Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115, 1783-1806.

- Hoffman, E. & Haxby, J. (2000). Distinct representation of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nature Neuroscience*, 3, 80-84.
- Hubel, D & Wiesel, T. (1977). Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 198, 1-59.
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 20(4), 710-23.
- Ishai, A., Schmidt, C.F., Boesiger, P. (2005). Face perception is mediated by a distributed cortical network. *Brain Research Bulletin*, 67, 87-93.
- Ishai, A., Ungerleider, L.G., Martin, A., Haxby, J.V. (2000). The representation of objects in the human occipital and temporal cortex. *J Cogn Neurosci*, 12 suppl 2, 35-51.
- Jeannerod, M. (2002). *Le cerveau intime*. Paris: Éditions Odile Jacob.
- Jefferies, E. (2013). The neural basis of semantic cognition: converging evidence from neuropsychology, neuroimaging and TMS. *Cortex*, 49(3), 611-625.
- Jefferies, R., Binder, J.R., Desai, R.H., Graves, W.W., & Conant, L.L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 19, 2767-2796.
- Jefferies, E., & Lambon Ralph, M.A. (2006). Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain*, 129(8), 2132-3147.
- Jefferies, E., Patterson, K., Ralph, M.A. (2008). Deficits of knowledge versus executive control in semantic cognition: insights from cued naming. *Neuropsychologia*, 46(2), 649-658.

- Jorm, A.F. (2000). Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology*, *46*(4), 219–227.
- Joubert, S., Brambati, S.M., Ansado, J., Barbeau, E.J., Felician, O., Didic, M., et al., (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *48*(4), 978–988.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Ranjeva, J.P., Christophe, M., Didic, M., et al. (2006). The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia: cognitive and neuroanatomical profile of three patients. *J Neurol*, *253*(11), 1447-58.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Sontheimer, A., Barton, J. J. Ceccaldi, M., et al. (2003). Impaired configurational processing in a case of progressive prosopagnosia associated with predominant right temporal lobe atrophy. *Brain*, *126*(Pt 11), 2537-2550.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Sontheimer, A., Guedj, E., Ceccaldi, M., et al. (2004). Progressive prosopagnosia: clinical and neuroimaging results. *Neurology*, *63*(10), 1962-1965.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E.J., Didic, M., Poncet, M., Ceccaldi M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behav Neurol*, *19*(1-2), 35-40.
- Kanwisher, N., McDermott, J., Chun, M.M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci.*, *17*, 4302-4311.
- Kay J, & Hanley JR. (2002). Preservation of memory for people in semantic memory disorder:

- Further category-specific semantic dissociation. *Cognitive Neuropsychology*, 19(2), 113-133.
- King, D.A., Caine, E.D., Conwell, Y., & Cox, C. (1991). The neuropsychology of depression in the elderly: A comparative study of normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of the Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 3(2), 163–168.
- Klein, L.A., & Buchanan, J. (2009). Psychometric properties of the Pyramids and Palm Trees Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(7), 803–808.
- Kral, V.A. (1962) Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Can Med Assoc J*, 86, 257-260.
- Kumar, R., Jorm, A.F., Parslow, R.A., Sachdev, P.S. (2006). Depression in mild cognitive impairment in a community sample of individuals 60-64 years old. *International Psychogeriatrics*, 18(3), 471-480.
- Leveroni, C.L., Seidenberg, M., Mayer, A.R., Mead, L.A., Binder, J.R., and Rao, S.M. (2000). Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *Journal of Neuroscience*, 20, 878-886.
- Levy, R. (1994) Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr*, 6(1), 63-68.
- Lyons, F., Kay, J., Hanley, J. R., Haslam, C. (2006). Selective preservation of memory for people in the context of semantic memory disorder: patterns of association and dissociation. *Neuropsychologia*, 44(14), 2887-2898.
- Luzzi, S. Snowden, J.S., Neary, D., Coccia, M., Provinciali, L., & Lambon Ralph, M.A.

- (2007). Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia*, 45, 1823-1831.
- Manns, J.R. Hopkins, R.O., Squire, L.R. (2003). Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*, 38, 127-133.
- Martin, A. (2007). The representation of object concepts in the brain. *Annu Rev Psychol*, 58, 25-45.
- Martin, A., & Chao, L.L. (2001). Semantic memory and the brain: structure and processes. *Curr Opin Neurobiol* 11(2), 194-201.
- Mattson, A.J., Levin, H.S., Grafman, J. (2000). A case of prosopagnosia following moderate closed head injury with left hemisphere focal lesion. *Cortex*, 36, 125-137.
- McCarthy, G., Puce, A., Gore, J.C., Allison, T. (1997). Face-specific processing in the human fusiform gyrus. *J Cogn Neurosci*, 9, 605-610.
- McNeill, A., & Burton, A.M. (2002). The locus of semantic priming effects in person recognition. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A-Human Experimental Psychology*, 55(4), 1141-1156.
- McNeil, J. & Warrington, E. (1993). Prosopagnosia: a face-specific disorder. *Quart. J. Exp. Psychol.* 46A, 1-10.
- Mishkin, M., Vargha-Khadem, F., & Gadian, D.G. (1998). Amnesia and the organization of the hippocampal system. *Hippocampus*, 8(3), 212-216.
- Mitchell, A.J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 119, 252-265.

- Modrego, P.J., Ferrández, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Archives of Neurology*, *61*(8), 1290-1293.
- Morady, K., & Humphreys, G.W. (2009). Real object use facilitates object recognition in semantic agnosia. *Neurocase* *15*(2), 135-44.
- Murphy, K. J., Rich, J. B., & Troyer, A.K. (2006). Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *J Int Neuropsychol Soc* *12*(4), 570-4.
- Nakamura, K., Kawashima, R., Sato, N., Nakamura, A., Sugiura, M., Kato, T., et al. (2000). Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing: A PET study. *Brain*, *123* (Pt 9), 1903-1912.
- Neuner, F., & Schweinberger, S.R. (2000). Neuropsychological impairments in the recognition of faces, voices, and personal names. *Brain and Cognition*, *44*(3), 342–366.
- Noonan, K.A., Jefferies, E., Corbett, F., Lambon Ralph, M.A. (2010). Elucidating the nature of deregulated semantic cognition in semantic aphasia: evidence for the roles of prefrontal and temporo-parietal cortices. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(7), 1597-1613.
- Nyberg, L., McIntosh, A.R., Tulving, E. (1998). Functional brain imaging of episodic and semantic memory with positron emission tomography. *J. Mol. Medecine*, *76*, 48-53.
- Ownby, R.L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., & Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, *63*(5), 530–538.

- Palmer, B.W., Boone, K.B., Lesser, I.M., Wohl, M.A., Berman, N., & Miller, B.L. (1996). Neuropsychological deficits among older depressed patients with predominantly psychological or vegetative symptoms. *Journal of Affective Disorders, 41(1)*, 17–24.
- Panza, F., D’Introno, A., Colacicco, A.M., et al. (2008). Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. *Dement Geriatr Cogn Disord, 25*, 336–346.
- Panza, F., Frisardi, V., Capurso, C., D’Introno, A., Colacicco, A.M., Imbimbo, B.P., et al. (2010). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: Possible continuum? *American Journal of Geriatric Psychiatry, 18(2)*, 98–116.
- Patterson, K., Nestor, P.J., & Rogers, T.T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci, 8(12)*, 976-87.
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging 17(2)*, 299-320.
- Perani, D., Schnur, T., Tettamanti, M., Gorno-Tempini, M., Cappa, S.F., Fazio, F. (1999). Word and picture matching: a PET study of semantic category effects. *Neuropsychologia, 37(3)*, 293-306.
- Perrett, D.I., Rolls, E. T. Caan, W. (1982). Visual neurones responsive to faces in the monkey temporal cortex. *Exp Brain Res, 47(3)*, 329-42.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med, 256(3)*, 183-194.

- Petersen, R. C. (2007). Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. *Semin Neurol*, 27(1), 22-31.
- Petersen, R.C., Smith, G. E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Kokmen, E., (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56(3), 303-308.
- Petersen, R.C., Stevens, J.C. Ganguli, M., Tangalos, E.G., Cummings, J.L., DeKosky, S.T. (2001). Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the QualityStandards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56(9), 1133-1142.
- Pobric, G., Jefferies, E., Ralph, M.A. (2007). Anterior temporal lobes mediate semantic representation: mimicking semantic dementia by using rTMS in normal participants. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 104(50), 20137-20141.
- Pobric, G., Jefferies, E., Lambon Ralph, M.A. (2010). Category-specific versus category-general semantic impairment induced by transcranial magnetic stimulation. *Current Biology*, 20(10), 964-968.
- Price, C.J., & Friston, K.J. (2001). Functional imaging studies of neuropsychological patients: applications and limitations. *Neurocase*, 8, 345-354.
- Puce, A., Allison, T., Bentin, S., Gore, J.C., McCarthy, G. (1998). Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. *J Neurosci*, 18(6), 2188-99.
- Rajah, M.N. & McIntosh, A.R. (2005). Overlap in the functional neural Systems involved in semantic and episodic memory retrieval. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(3), 470-482.
- Rogers, T.T., Lambon Ralph, M.A., Garrard, P., Bozeat, S., McClelland, J.L., Hodges, J.R.,

- et al. (2004). Structure and deterioration of semantic memory: a neuropsychological and computational investigation. *Psychol Rev.*, *111(1)*, 205-35.
- Rossion, B., Caldara, R., Seghier, M., Schuller, A.M., Lazeyras, F., Mayer, E.. (2003). A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain*, *126*, 2381-2395.
- Rossion, B., Dricot, L., Devolder, A., Bodart, J.M., Crommelinck, M., de gelder, B. et al. (2000). Hemispheric asymmetries for whole-based and part-based face processing in the human fusiform gyrus. *J Cogn Neurosci.*, *12(5)*, 793-802.
- Rossion, B., Schiltz, C., Crommelinck, M. (2003). The functionally defined right occipital and fusiform "face areas" discriminate novel from visually familiar faces. *Neuroimage*, *19(3)*, 877-883.
- Rozzini, L., Vicini Chilovi, B., Trabucchi, M., et al. (2005). Depression is unrelated to conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, *62*, 505.
- Sapolsky, R. (2013). Même George Clooney descend du singe. *Courriel international*, *1197*, 48-51.
- Samson, D., & Pillon, A. (2003). A case of impaired knowledge for fruit and vegetables. *Cogn Neuropsychol*, *20(3)*, 373-400.
- Schiltz C, Dricot L, Goebel R, Rossion B. (2010). Holistic perception of individual faces in the right middle fusiform gyrus as evidenced by the composite face illusion. *Journal of Vision*, *10(2)*, 1-16.
- Schweinberger, S.R. (1996). How Gorbachev Primed Yeltsin: Analyses of Associative Priming in Person Recognition by Means of Reaction Times and Event-Related

- Brain Potentials. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 22(6), 1383-1407.
- Semenza, C., Borgo, F., Mondini, S., Pasini, M., Sgaramella, T. (2000). Proper names in the early stages of Alzheimer's disease. *Brain Cogn*, 43, 384–387.
- Sergent, J., Ohta, S., & MacDonald, B. (1992). Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain*, 115, 15-36.
- Sergent, J., & Signoret, J.-L. (1992). Varieties of functional deficits in prosopagnosia. *Cereb Cortex*, 2, 375-388.
- Simard, M., Hudon, C., & van Reekum, R. (2009). Psychological distress and risk for dementia. *Current Psychiatry Reports*, 11(1), 41–47.
- Simons, J. S., Graham, K. S., Galton, C. J., Patterson, K., Hodges, J. R. (2001). Semantic knowledge and episodic memory for faces in semantic dementia. *Neuropsychology*, 15(1), 101-114.
- Solfrizzi, V., D'Introno, A., Colacicco, A.M., Capurso, C., Del Parigi, A., Caselli, R.J., et al. (2007). Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Incident occurrence of depressive symptoms among patients with mild cognitive impairment—the Italian Longitudinal Study on Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24, 55-64.
- Snowden, J.S., Thompson, J.C., & Neary, D. (2004). Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*, 127(Pt 4), 860-72.
- Squire, L.R. & Zola, S.M. (1998). Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*, 8, 205-211.
- Stone, A. (2008). Categorical priming of famous person recognition: a hitherto overlooked methodological factor can resolve a long-standing debate. *Cognition*, 108(3), 874-880.

- Sugiura, M., Sassa, Y., Watanabe, J., Akitsuki, Y., Maeda, Y., Matsue, Y. et al. (2008). Anatomical segregation of representations of personally familiar and famous people in the temporal and parietal cortices. *J Cogn Neurosci.*, *21(10)*, 1855-68.
- Tabert, M.H., Manly, J.J., Liu, X., Pelton, G.H., Rosenblum, S., Jacobs, M., et al. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, *63*, 916-924.
- Thierry, G., Giraud, A.L., Price, C. (2003). Hemispheric dissociation in access to the human semantic system. *Neuron*, *38(3)*, 499-506.
- Thompson, S.A., Graham, K.S., Williams, G., Patterson, K., Kapur, N., & Hodges, J.R. (2004). Dissociating person-specific from general semantic knowledge: Roles of the left and right temporal lobes. *Neuropsychologia*, *42*, 359–370.
- Thompson, S. A., Graham, K. S. Patterson, K., Sahakian, B.J., Hodges, J.R. (2002). Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease? *Neuropsychology* *16(3)*, 344-58.
- Thompson-Schill, S.L., D'Esposito, M., Aguirre, G.K., & Farah, M.J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, *94(26)*, 14792-14797.
- Tippett, L.J., Miller, L.A., & Farah, M.J. (2000). Prosopamnesia: A selective impairment in face learning. *Cognitive Neuropsychology*, *17*, 241–255.
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of Memory* (pp. 381-402). New York: Academic Press.
- Uttner, I., Bliem, H., Danek, A. (2002). Prosopagnosia after unilateral right cerebral infarction. *J Neurol*, *249*, 933-935.

- Valentine, T., Brennen, T., & Bredart, S. (1996). *On the importance of being Ernest: the cognitive psychology of proper names*. London: Routledge.
- Van den Hurk, J., Gentile, F., Jansma, B. M. (2011). What's behind a face: person context coding in fusiform face area as revealed by multivoxel. *Cerebral Cortex*, *21(12)*, 2893-2899.
- Van Reekum, R., Binns, M., Clarke, D., Chayer, C., Conn, D., Herrmann, N., et al. (2005). Is late-life depression a predictor of Alzheimer's disease? Results from a historical cohort study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *20(1)*, 80–82.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D.G., Watkins, K.E., Connelly, A., Van Paesschen, W., Mishkin M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, *277(5324)*, 376-80.
- Vogel, A., Gade, A., Stokholm, J., Waldemar, G. (2005). Semantic memory impairment in the earliest phases of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *19(2-3)*, 75-81.
- Wagner, A.D., Pare-Blagoev, E.J., Clark, J., & Poldrack, R.A. (2001). Recovering meaning: left prefrontal cortex guides controlled semantic retrieval. *Neuron*, *31*, 329-338.
- Wahlund, L. O., Pihlstrand, E. & Jonhagen, M. E. (2003). Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. *Acta Neurologica Scandinavica*, *107*, 21–24.
- Ward, J., Stott, R., & Parkin, A.J. (2000). The role of semantics in reading and spelling: evidence for the 'summation hypothesis'. *Neuropsychologia*, *38(12)*, 1643-53.
- Warrington, E. K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *27(4)*, 635-657.
- Warrington, E. K. & McCarthy, R. A. (1988). The fractionation of retrograde amnesia.

- Brain Cogn*, 7(2), 184-200.
- Warrington, E.K., & Shallice, T. (1984). Category specific semantic impairments. *Brain* 107(Pt 3), 829-54.
- Weise, H. (2011). The structure of semantic person memory: evidence from semantic priming in person recognition. *British Journal of Psychology*, 102(4), 899-914.
- Wiese, H., & Schweinberger, S.R. (2008). Event-related potentials indicate different processes to mediate categorical and associative priming in person recognition. *Journal of Experimental Psychology-Learning Memory and Cognition*, 34(5), 1246–1263.
- Wiese, H., & Schweinberger, S.R. (2011). Accessing semantic person knowledge: Temporal dynamics of nonstrategic categorical and associative priming. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(2), 447–459.
- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Lambon Ralph, M.A., Jefferies, E. (2011). The neural organization of semantic control: TMS evidence for a distributed network in left inferior frontal and posterior middle temporal gyrus. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1066-1075.
- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Lambon Ralph, M.A., Jefferies, E. (2012). Executive semantic processing is underpinned by a large-scale neural network: revealing the contribution of left prefrontal, posterior temporal, and parietal cortex to controlled retrieval and selection using TMS. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(1), 133-147.
- Wong, C & Gallate, J. (2012). The function of the anterior temporal lobe: A review of the empirical evidence. *Brain Research*, 1449, 94-116.
- Wright, H., Wardlaw, J., Young, A.W., Zeman, A. (2006). Prosopagnosia following

nonconvulsive status epilepticus associated with a left fusiform gyrus malformation. *Epilepsy Behav*, 9(1), 197-203.

Xu, G., Meyer, J. S., Thornby, J., Chowdhury, M. & Quach, M. (2002). Screening for mild cognitive impairment (MCI) utilizing combined mini-mental-cognitive capacity examinations for identifying dementia prodromes. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 1027–1033

Young, A.W., & Burton, A.M. (1999). Simulating face recognition: implications for modelling cognition. *Cognitive Neuropsychology*, 16, 1-48.

Young, A.W., Flude, B.M., Hellowell, D.J., & Ellis, A.W. (1994). The nature of semantic priming effects in the recognition of familiar people. *British Journal of Psychology*, 8

