



# **Symptômes dépressifs et fonctionnement cognitif chez des individus à risque de développer la maladie d'Alzheimer**

**Thèse**

**Brandy Callahan**

**Doctorat en psychologie – Recherche et intervention – Orientation clinique**  
Philosophiae Doctor (Ph.D.)

Québec, Canada

© Brandy Callahan, 2014



## Résumé

Compte tenu du nombre grandissant de cas de maladie d'Alzheimer (MA), il est impératif d'accroître notre compréhension de sa phase prodromique. Cette thèse vise à contribuer aux travaux dans ce domaine en caractérisant le fonctionnement cognitif d'individus à risque de développer la MA : ceux avec un trouble cognitif léger amnésique (TCLa), une dépression gériatrique (DEP) et un TCLa avec symptômes dépressifs concomitants (TCLa/D+). Leurs performances sont comparées à celles de participants contrôles (CONT) dans trois expériences. La première explore l'influence de la valence émotionnelle des stimuli sur les performances mnésiques pour des mots positifs, négatifs et neutres. Comparativement aux mots neutres, les CONT et TCLa/D+ rappellent davantage de mots émotionnels (positifs et négatifs), les TCLa rappellent davantage de mots positifs et les DEP rappellent davantage de mots négatifs. Dans la deuxième expérience, l'influence de la valence et de l'intensité émotionnelles des stimuli sur les performances mnésiques est testée à l'aide d'images. Les résultats révèlent une association entre les images émotionnelles et les performances des TCLa et CONT, et entre les images négatives et les performances des TCLa/D+. La valence n'est pas associée au rappel chez les DEP. Par ailleurs, l'intensité émotionnelle des stimuli est positivement associée au rappel d'images positives chez les CONT, et au rappel d'images négatives chez les TCLa/D+ et DEP. L'intensité est négativement associée au rappel d'images positives chez les TCLa. Dans une troisième étude comparant ces groupes sur leurs connaissances sémantiques d'objets biologiques et manufacturés, seuls les TCLa/D+ présentent des déficits, surtout en ce qui concerne les objets biologiques. En revanche, les TCLa et DEP obtiennent des résultats normaux. Globalement, cette thèse démontre que les individus avec TCLa, TCLa/D+ et DEP présentent des caractéristiques distinctes au plan de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique. Les conclusions ont d'importantes retombées théoriques et cliniques. Notamment, elles éclairent les caractéristiques sémiologiques de chaque groupe et appuient la notion qu'ils correspondent à des syndromes distinguables sur le plan du fonctionnement cognitif. De plus, les résultats contribuent à clarifier la nosologie du TCLa/D+, ce qui ouvre la voie aux recherches futures sur les traitements adaptés à cette condition.



## **Abstract**

As the prevalence of Alzheimer's disease (AD) rises in Canada and worldwide, it is imperative to increase our understanding of its prodromal stages. This dissertation contributes to the body of research in this field by exploring the cognitive characteristics of three at-risk groups: those with amnesic mild cognitive impairment (aMCI), late-life depression (LLD) and aMCI with concomitant depressive symptoms (aMCI/D+). The cognitive performance of these groups is compared to that of healthy elderly control subjects (CONT) on three experimental tasks. The first explores the influence of emotional valence on memory for positive, negative and neutral word lists. Results reveal that, compared to neutral words, CONT and aMCI/D+ subjects recall more emotional (positive and negative) words, aMCI subjects recall more positive words, and LLD subjects recall more negative words. The second experiment investigates the effect of valence and intensity on memory for emotional images. Results show that valence is associated with recall of positive and negative images in the aMCI and CONT groups, and with recall of negative images in the aMCI/D+ group. Valence is not associated with recall in the LLD group. In addition, the stimuli's emotional intensity is positively associated with recall of positive images in CONT subjects, but negatively associated with recall of positive images in aMCI subjects. Intensity is positively associated with recall of negative images in aMCI/D+ and LLD subjects. A third experiment compares these same groups on their semantic knowledge of biological and man-made objects. Only aMCI/D+ are impaired on this task, and their performance is particularly impaired for biological items. Performance of aMCI and LLD groups, on the other hand, is normal. This dissertation provides compelling evidence that aMCI, aMCI/D+ and LLD individuals present distinct cognitive characteristics, namely on tests of episodic and semantic memory. The results have important theoretical and clinical implications, in that they contribute to clarifying the semiological features of each group, and corroborate the notion that each of these syndromes is cognitively distinct. In addition, these results contribute to clarifying the nosology of aMCI/D+, which paves the way for future research exploring treatment opportunities for this condition.



## Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Table des matières.....	vii
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	xi
Liste des abréviations.....	xiii
Remerciements.....	xv
Avant-propos.....	xix
Chapitre I : Introduction générale.....	1
Concept du trouble cognitif léger (TCL).....	3
TCLa comme facteur de risque pour la MA.....	5
Symptômes cognitifs.....	6
Symptômes neuropsychiatriques.....	10
Concept de la dépression gériatrique (DEP).....	11
DEP comme facteur de risque pour la MA.....	12
Symptômes cognitifs.....	12
Relation entre TCLa, DEP et TCLa/D+.....	15
Objectifs et structure de la thèse.....	19
Chapitre II : Impact des symptômes dépressifs sur la performance dans une tâche de mémoire de mots émotionnels chez les individus âgés avec un trouble cognitif léger ou une dépression gériatrique.....	21
Chapitre III : Les symptômes dépressifs modifient l'impact de la valence et de l'intensité sur les performances mnésiques d'individus à risque de développer la maladie d'Alzheimer.....	57
Chapitre IV : Déficits sémantiques pour les objets biologiques et manufacturés chez des individus avec un trouble cognitif léger ou une dépression gériatrique.....	89
Chapitre V : Discussion générale et conclusions.....	117
Étude 1 : Mémoire de mots émotionnels.....	119
Étude 2 : Mémoire d'images émotionnelles.....	120
Discussion des résultats des Études 1 et 2.....	120
Utilisation d'analyses statistiques différentes pour les Études 1 et 2.....	123
Étude 3 : Mémoire sémantique.....	124
Symptômes dépressifs et fonctionnement cognitif dans le prodrome de la MA.....	126

Apports théoriques .....	130
Apports cliniques.....	131
Recherches futures .....	133
Synthèse critique des nouveaux critères TCL .....	135
Forces de la thèse .....	136
Limites de la thèse.....	137
Conclusion.....	138
Références .....	139



## Liste des tableaux

### Chapitre II.

Table 1. Mean (standard deviation) sociodemographic, neuropsychiatric and neuropsychological variables.....	39
Table 2. Mean (standard deviation) ratings of positive, negative and neutral words in the experimental task.....	41
Table 3. Targets and distracters used in the experimental task, along with their English translations.....	46

### Chapitre III.

Table 1. Mean (SD) sociodemographic, neuropsychiatric and neuropsychological variables.....	75
Table 2. Logistic regression analyses of valence ratings predicting recall at immediate, delayed and one-week recall.....	77
Table 3. Logistic regression analyses of intensity predicting recall of positive and negative images at immediate, delayed and one-week recall.....	79

### Chapitre IV.

Table 1. Comparison of means and standard deviations (SD) of sociodemographic and clinical variables.....	106
---	-----

### Chapitre V.

Tableau 1. Corrélations de Pearson entre les performances exécutives et mnésiques des Études 1 (mots) et 2 (images).....	128
--	-----



## Liste des figures

### Chapitre I.

Figure 1. Arbre décisionnel modifié de Petersen (2004)..... 4

Figure 2. Arbre décisionnel modifié de Dierckx et collègues (2007b)..... 11

### Chapitre II.

Figure 1. Mean (standard error) number of words recalled at immediate free recall by each participant group..... 42

Figure 2. Mean (standard error) number of words recalled at delayed (20-minute) free recall by each participant group..... 43

Figure 3. Mean (standard error) sensitivity ( $A'$ ) for positive, negative and neutral word lists at recognition..... 44

Figure 4. Mean (standard error) response bias ( $B'$ ) for positive, negative and neutral word lists at recognition..... 45

### Chapitre III.

Figure 1. Total number of images recalled at immediate, delayed and one-week free recall..... 80

### Chapitre IV.

Figure 1. Mean (SE) number of correct responses to questions regarding biological and man-made items..... 108



## Liste des abréviations

ADCS-ADL : Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living  
AD : *Alzheimer's disease*  
BNT : Boston Naming Test  
BORB : Birmingham Object Recognition Battery  
aMCI : *Amnesic mild cognitive impairment*  
aMCI/D+ : *Amnesic mild cognitive impairment with concomitant depressive symptoms*  
CERAD : *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*  
CI : *confidence interval* (intervalle de confiance)  
CONT : Personnes âgées saines (groupe contrôle)  
DEP : Dépression gériatrique  
D-KEFS : Delis-Kaplan Executive Function System  
DRS : Dementia Rating Scale  
DSM : *Diagnostic and Statistical Manual*  
GDS : *Geriatric Depression Scale*  
IAPS : International Affective Picture System  
LLD : *Late-life depression*  
MA : Maladie d'Alzheimer  
MCM : *Mood-congruent memory bias*  
MoCA : *Montreal Cognitive Assessment*  
NINCDS-ADRDA : *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*  
OR : *odds ratio*  
PPTT : *Pyramids and Palm Trees Test*  
QPC : Questionnaire de plainte cognitive  
RL/RI : Rappel libre/rappel indicé à 16 items  
ROCFT : *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*  
SD : *standard deviation*  
SE : *standard error*  
TCL : Trouble cognitif léger  
TCLa : Trouble cognitif léger amnésique  
TCLa/D+ : Trouble cognitif léger avec symptômes dépressifs concomitants  
TCLna : Trouble cognitif léger non amnésique  
WAIS-III : *Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd edition*



## **Remerciements**

C'est à mon directeur, Carol Hudon, que je dois mon premier (et plus grand) remerciement. Carol, cette thèse n'aurait pas vu le jour sans les réflexions que tu m'as poussée à approfondir, sans les judicieux conseils que tu m'as offerts, ni sans ton soutien indéfectible. Merci d'avoir mis la barre haute et d'avoir cru que je pouvais l'atteindre. Je serais ravie de continuer à collaborer avec toi sur des projets futurs!

J'aimerais également remercier les nombreuses personnes qui m'ont été d'une aide concrète dans la réalisation de mon projet doctoral. Notamment, les membres de mon comité, Martine Simard et Simon Grondin, ont contribué à améliorer la qualité cette thèse de par leurs commentaires, suggestions et expertises respectives. Un grand merci aux membres du laboratoire de neuropsychologie du vieillissement, et plus particulièrement à Isabelle Tremblay et à Marie-Ève Gagnon, sans qui cette thèse n'aurait pas pu continuer d'avancer durant mon séjour à Toronto. De plus, je suis infiniment reconnaissante envers nos participants, sans qui tout ce travail n'aurait pas pu être réalisé. Je remercie également la Société Alzheimer du Canada et les Instituts de recherche en santé du Canada de m'avoir soutenue financièrement au long de mes études supérieures.

Je dois souligner l'indispensable présence de gens qui m'ont côtoyé plus intimement au cours des dernières années et qui ont fait une partie de cette longue route avec moi. Je remercie les membres de ma famille pour ce que chacun m'a apporté, à sa façon, durant mon parcours scolaire : Megan et Patrick, vous êtes incroyablement sages et inspirants. Merci d'être des modèles pour moi. Grand-maman, merci d'avoir partagé avec moi tes expériences à Québec et ton expertise dans le domaine de la santé. Maman, ton enthousiasme et ton appui m'ont beaucoup soutenue dans les dernières années. Merci de prendre régulièrement de mes nouvelles, de t'intéresser à mon travail, de lire mes articles, et de m'encourager sans relâche. Merci d'être fière de moi et de me le rappeler souvent. Papa, je crois devoir te créditer pour avoir inculqué chez moi une fascination et un respect de l'empirisme, si ce n'était qu'en encourageant mes questions parfois ridicules et mes expérimentations par essais et erreurs (comme la fois où j'ai, apparemment, soulevé les deux pieds en même temps pour voir ce qui arriverait). Tu es assurément l'homme le plus intelligent que je connaisse, et si j'ai pu hériter même d'un brin de ton intellect et ton esprit scientifique, je t'en remercie. Tu es vraiment un homme d'exception.

À mon plus vieil ami, Jakub : bien que notre amitié dure depuis plus d'une décennie maintenant, je crois que c'est seulement dans les dernières années que j'ai vraiment réalisé à quel point j'avais besoin de toi dans ma vie. Nos soirées passées à parler de mille et une choses en dehors du doctorat, et à voir la vie sans lunettes de psychologue, m'ont vraiment fait du bien! Je sais que mon parcours te semblait interminable, mais je peux maintenant le dire : I'm *actually* done!!! Thank you for keeping me grounded in reality this whole time.

Ce qui a fait de mon cheminement doctoral une expérience si inoubliable et fantastique est assurément notre cohorte et les gens que j'y ai rencontrés. Je suis arrivée à Québec sans trop d'attentes, et j'y ai découvert un trésor d'amitiés. Chaque individu de notre cohorte a enrichi mon expérience au doctorat, et je vous en remercie. J'ai eu la chance de partager des moments plus privilégiés avec certains : Amé March, merci pour les soirées de popote arrosées au cidre, et de t'être aventurée avec moi au Japon! Geneviève, merci nos discussions sur l'importance de l'équilibre dans une vie professionnelle; je fais mon possible pour mettre tout ça en application! André, merci pour toute ton aide statistique, mais aussi pour ton soutien, tes conseils et ta présence à Toronto. Amé, Caro, Cath, Éli, Sarah, Van : votre présence m'a été *tellement* précieuse ces dernières années. En plus de m'avoir accompagnée solidairement au long du parcours doctoral, vous m'avez offert une amitié dans laquelle dans j'ai trouvé un profond réconfort. Merci de m'avoir aidée à décompresser, de m'avoir écoutée jouer l'avocat du diable, de m'avoir éduquée sur les théories psychodynamiques, et d'avoir enrichi mon français! L'autre jour j'ai vu un groupe de vieilles femmes qui soupaient ensemble et j'ai imaginé - espéré! - que ce serait nous dans 50 ans.

Je dois spécialement souligner la présence de Caroline Goulet, qui m'a été très chère dans les dernières années. Caro, merci de m'avoir tenu la main dans des moments difficiles, d'avoir relativisé les situations qui me semblaient être la fin du monde, et de m'avoir écouté lorsque j'en avais le plus besoin. Tu es vraiment une amie incroyable.

Je dois aussi remercier une amie très spéciale, Eli, H1, ma best bud for life! Parmi les précieux souvenirs que je garderai de ces années vécues à Québec, c'est nos soirées assises sur le plancher de la cuisine du 245, réfléchissant aux grandes questions (souvent difficiles) de la vie. Merci de m'avoir aidé à y répondre. Merci de m'avoir inspirée à



foncer, à partir courageusement à l'aventure! Merci de m'avoir forcée à faire face aux choses difficiles, et d'avoir cru en la vendeuse de salade en moi. Tu m'as changée pour le mieux, ma chère Eli, et je te dois une fière chandelle.

Et finalement, à Jean-William : un profond et sincère merci. En plus de m'avoir été d'une aide concrète dans la réalisation de mes analyses statistiques, tu as été pour moi un véritable pilier dans cette dernière année. Comme Cath l'a si bien dit, c'est souvent lorsqu'on approche la ligne d'arrivée qu'on a le plus besoin d'encouragement; tu as été, ces derniers mois, un « cheerleader » incroyable. Merci pour ta patience infinie et tes discours encourageants. Tu m'as laissée pleurer lorsqu'il le fallait, tu m'as fait rire lorsque j'en avais le plus besoin. Je ne peux qu'espérer être une alliée aussi formidable lorsque tu en seras aux derniers kilomètres de ton parcours. J'ai hâte d'embarquer sur cette nouvelle route avec toi!



## **Avant-propos**

Brandy Callahan est l'auteure principale de l'introduction et de la conclusion générales de cette thèse, ainsi que des trois articles scientifiques qui y sont inclus. Elle a développé les tâches utilisées dans les Études 1 et 2 et participé à la cueillette de données auprès de participants. De plus, elle a effectué l'ensemble des analyses statistiques et interprété les résultats issus de ces analyses.

Carol Hudon, Ph.D., directeur de la thèse, professeur à l'École de psychologie de l'Université Laval et chercheur au Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, a supervisé l'ensemble de la démarche scientifique et a assisté dans la rédaction des manuscrits.

Le premier article de la thèse, intitulé *Impact of depressive symptoms on memory for emotional words in mild cognitive impairment and late-life depression*, a été rédigé par Brandy Callahan. Les co-auteurs sont Martine Simard, Ph.D., François Rousseau, M.D., Robert Jr. Laforce, M.D., Ph.D. et Carol Hudon, Ph.D. Dre Simard est membre du comité de thèse et professeure à l'École de psychologie de l'Université Laval. Elle a offert des suggestions et des commentaires très utiles, notamment au niveau de la considération de variables psychopharmacologiques, et a contribué à la révision du manuscrit. Dr Rousseau est gériatopsychiatre à l'Institut universitaire en santé mentale de Québec. Dr Laforce est médecin spécialiste en neurologie à la Clinique interdisciplinaire de la mémoire du CHU de Québec. Drs Rousseau et Laforce ont référé les patients et révisé le manuscrit. Au moment du dépôt de la thèse, cet article était en voie d'être soumis pour publication à la revue *American Journal of Geriatric Psychiatry*.

Le deuxième article de la thèse, intitulé *Picture this: Depressive symptoms alter the impact of valence and arousal on memory performance in individuals at risk for Alzheimer's disease*, a été rédigé Brandy Callahan. Les co-auteurs sont Michel Dugas, M.D., Robert Jr. Laforce, M.D., Ph.D. et Carol Hudon, Ph.D. Dr Dugas est gériatre au Département de gériatrie du CHU de Québec. Drs Dugas et Laforce ont référé les patients et révisé le manuscrit. Au moment du dépôt de la thèse, cet article était en voie d'être soumis pour publication à la revue *Journal of the International Neuropsychological Society*.

Le troisième article de la thèse, intitulé *Semantic memory impairment for biological and man-made objects in individuals with amnesic mild cognitive impairment or late-life depression*, a été rédigé par Brandy Callahan. Les co-auteurs sont Sven Joubert, Ph.D., Marie-Pier Tremblay, Joël Macoir, Ph.D., Sylvie Belleville, Ph.D., François Rousseau, M.D., Rémi Bouchard, M.D., Louis Verret, M.D., et Carol Hudon, Ph.D. Drs Joubert et Belleville sont professeurs au Département de psychologie de l'Université de Montréal et chercheurs au Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Ils ont contribué à la démarche scientifique et à la rédaction du manuscrit. Mlle Tremblay est candidate au doctorat en psychologie clinique à l'École de psychologie de l'Université Laval. Elle a contribué à la révision du manuscrit. Dr Macoir est professeur au Département de réadaptation de l'Université Laval et chercheur au Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec. Il a contribué à la démarche scientifique et à la rédaction du manuscrit. Drs Bouchard et Verret sont neurologues à la Clinique interdisciplinaire de la mémoire du CHU de Québec. Drs Rousseau, Bouchard et Verret ont référé les patients et révisé le manuscrit. Cet article était en révision à la revue *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* au moment du dépôt de la thèse.

*À mes parents.*



## **Chapitre I : Introduction générale**

En raison du vieillissement progressif de la population canadienne, la maladie d'Alzheimer (MA) affecte un nombre croissant de personnes chaque année, ce qui en fait aujourd'hui la forme de démence la plus courante au pays. Cette maladie neurodégénérative et ses affections apparentées touchent actuellement environ un demi-million de Canadiens, et on prévoit que sa prévalence augmentera à 1 100 000 Canadiens d'ici une génération (Société Alzheimer du Canada, 2010). La MA représente également un important fardeau économique, les coûts directs et indirects imposés à la société canadienne se chiffrant à plus de 15 milliards \$CA annuellement (Société Alzheimer du Canada, 2010). De plus, elle représente un important fardeau psychosocial pour les proches des patients, pouvant affecter leur santé mentale et physique (Parks & Novielli, 2000). Selon les chercheurs du *Canadian Outcomes Study in Dementia* (Herrmann et al., 2010), le fait de ralentir la progression de cette maladie contribuera de façon significative à réduire ces coûts économiques et psychosociaux. Le ralentissement de la progression de la MA dépend notamment de l'implantation d'interventions précoces et celles-ci sont envisageables à la suite d'un diagnostic précoce de la maladie (Dubois et al., 2007).

Afin de mieux comprendre l'évolution de la MA et de parvenir à établir un diagnostic précoce, plusieurs études se sont intéressées à la phase prodromique de cette maladie. En effet, il est maintenant bien connu que des symptômes indicateurs de la MA peuvent être détectés plusieurs années avant même que la maladie n'ait atteint le seuil clinique (Amieva et al., 2008; Grober et al., 2008). Une meilleure compréhension de cette période qui précède un diagnostic de MA est nécessaire pour établir des bases au développement de mesures préventives et thérapeutiques de la MA. Il s'agit là d'un enjeu scientifique important car s'il était possible de retarder de seulement cinq ans l'apparition de cette maladie, la prévalence totale de la MA serait réduite d'environ 50% (Brookmeyer, Gray, & Kawas, 1998).

Selon plusieurs chercheurs, le trouble cognitif léger (TCL) et la dépression gériatrique (DEP; en anglais, *late-life depression*) sont deux construits cliniques qui correspondent à la phase prodromique de la MA. Les gens présentant un TCL (Ahmed, Mitchell, Arnold, Nestor, & Hodges, 2008; Petersen & Morris, 2005; Petersen et al., 1999; Tabert et al., 2006) ou une DEP (Ownby, Crocco, Acevedo, John, & Loewenstein, 2006) sont significativement plus à risque de développer la MA que le sont les personnes âgées



n'ayant ni trouble cognitif ni dépression. Néanmoins, ces syndromes demeurent très hétérogènes tant sur le plan cognitif que neuropsychiatrique, et une meilleure caractérisation du TCL et de la DEP est nécessaire afin de clarifier les sources de leur diversité et favoriser l'identification précoce des personnes à risque élevé de déclin cognitif. Ainsi, la présente thèse abordera cet enjeu sous forme de trois articles empiriques, précédés d'une introduction générale faisant état des connaissances pertinentes concernant les concepts de TCL et DEP, et suivis d'une conclusion générale qui discutera des implications scientifiques et cliniques des résultats.

### **Concept du trouble cognitif léger (TCL)**

La grande majorité des travaux portant sur le TCL se sont intéressés au syndrome tel que défini par les critères diagnostiques de la Clinique Mayo (Petersen, 2004). Selon ces critères, le TCL est une phase transitoire entre le vieillissement normal et la MA. Ils incluent : (a) une plainte mnésique formulée par le patient, de préférence corroborée par un proche; (b) l'objectivation du trouble dans au moins un domaine cognitif (performance de  $< -1,5$  écart-type par rapport aux personnes de même âge et même niveau de scolarité dans un test cognitif) ; (c) un fonctionnement cognitif général intact; (d) la préservation générale de l'autonomie fonctionnelle; ainsi que (e) l'absence de démence. Si l'atteinte cognitive affecte la mémoire épisodique, le TCL est considéré de type amnésique (TCLa). Si la mémoire épisodique n'est pas touchée, le TCL est alors considéré de type non-amnésique (TCLna). Chacun de ces sous-types peut également être considéré « à domaine unique » lorsqu'un seul domaine cognitif est atteint ou « à domaines multiples » lorsque plusieurs sphères de la cognition sont touchées (Figure 1). Cette distinction entre les sous-types est importante, car plusieurs résultats antérieurs suggèrent que les individus avec TCLa sont à risque plus élevé de développer la MA comparativement aux personnes avec un TCLna (Gauthier et al., 2006; Hughes, Snitz, & Ganguli, 2011; Petersen, 2005; Winblad et al., 2004). Certaines données montrent aussi que le risque de développer une démence est accru lorsque plusieurs domaines cognitifs sont atteints dans le TCLa (Ahmed, Mitchell, et al., 2008; Bozoki, Giordani, Heidebrink, Berent, & Foster, 2001).

Récemment, les critères du TCL ont été révisés afin d'intégrer les recommandations du *National Institute on Aging* et de l'*Alzheimer Association* (Albert et al., 2011). Ces

nouveaux critères réfèrent maintenant au concept de « TCL dû à la MA » et pour la pratique clinique, à tout le moins, ils demeurent généralement semblables à ceux établis par Petersen (2004). Il importe de souligner que les critères d'Albert et al. (2011) distinguent ceux à l'intention du diagnostic clinique et ceux à employer en recherche. Les critères de base (*core criteria*) ont été développés pour être utilisés dans tous les contextes cliniques, et ne requièrent pas la mise en évidence de biomarqueurs compatibles avec la MA. Ils incluent : (a) la présence d'une plainte cognitive rapportée par le patient, un proche ou un clinicien; (b) l'objectivation du trouble dans au moins un domaine cognitif, incluant habituellement la mémoire (performance de < -1 écart-type par rapport aux personnes de même âge et même niveau de scolarité dans un test standardisé de mémoire); (c) la préservation de l'indépendance fonctionnelle; et (d) l'absence de démence. Les critères de recherche, quant à eux, reprennent les critères de base mais intègrent l'utilisation de biomarqueurs spécifiques à la MA (p.ex., atrophie hippocampique, présence de l'apoE-ε4, accumulation β-amyloïde, etc.)

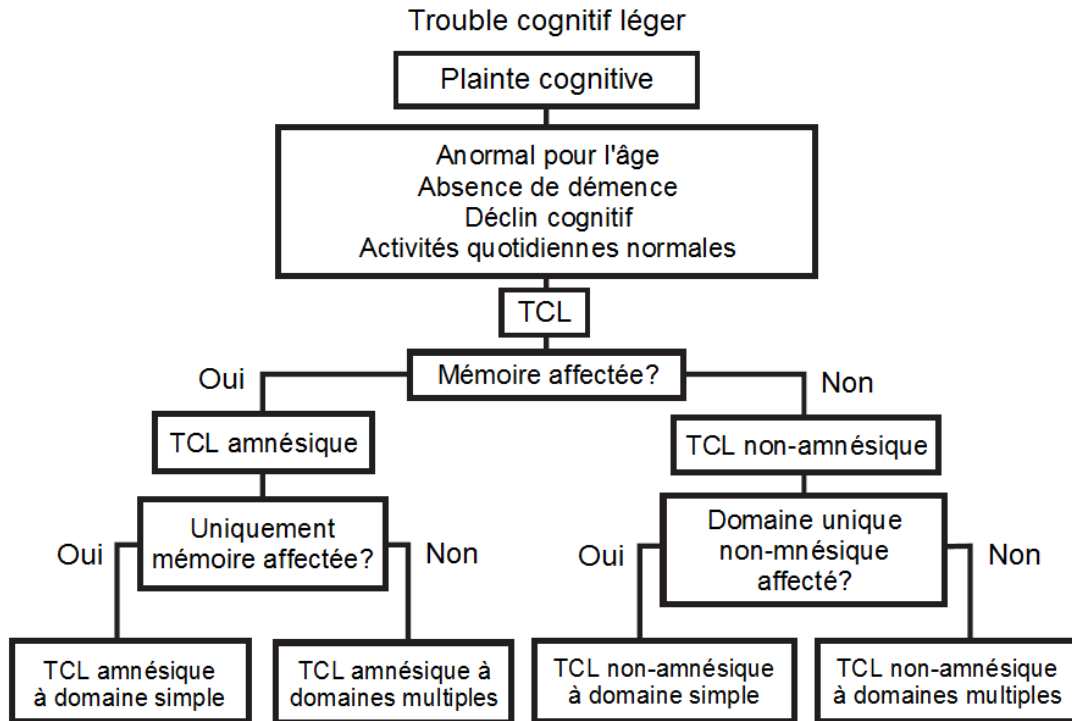


Figure 1. Arbre décisionnel modifié et traduit de Petersen (2004).

Les études recensées dans le présent chapitre ont principalement été réalisées auprès d'individus rencontrant les critères TCLa de Petersen (2004). En raison du fait que le TCL dû à la MA est un concept récent, il existe encore très peu d'études publiées ayant été effectuées en utilisant les critères révisés (Albert et al., 2011). En outre, au moment du recrutement des participants des expériences décrites dans les Chapitres II, III et IV, les critères d'Albert et al. (2011) n'avaient pas encore été publiés. Pour ces expériences, les personnes avec un TCLa ont donc été diagnostiquées à l'aide des critères de Petersen (2004). Les conséquences pour la caractérisation du prodrome de la MA sont relativement mineures, puisqu'il est attendu que les participants qui rencontrent les critères de Petersen (2004) rencontrent également ceux d'Albert et al. (2011). Cependant, il importe de souligner que l'inverse n'est pas nécessairement vrai. Par exemple, une performance en mémoire se situant à -1 écart type des données normatives est suffisante pour identifier un TCL dû à la MA selon les critères d'Albert et al. (2011), tout comme l'est une plainte cognitive rapportée seulement par le clinicien. Ces deux situations ne sont pas suffisantes pour l'identification d'un TCLa selon Petersen (2004), d'où le fait qu'une personne TCL dû à la MA ne rencontre pas nécessairement les critères du TCLa. En somme, les critères d'Albert et al. (2011) sont plus inclusifs que ceux de Petersen (2004) mais les connaissances développées auprès des personnes TCLa s'appliquent à une majorité d'individus rencontrant les critères plus récents de TCL dû à la MA.

Par souci de concision et parcimonie, dorénavant dans cette thèse l'acronyme TCLa sera utilisé pour désigner la phase prodromique de la MA tel que définie par les critères cliniques de la Clinique Mayo (Petersen, 2004) ou du *National Institute on Aging* (Albert et al., 2011), sans distinction entre domaines unique et multiples. L'acronyme TCL désignera plutôt le concept général du trouble cognitif léger, sans égard à ses sous-types amnésique ou non amnésique.

#### *TCLa comme facteur de risque pour la MA*

Tel que mentionné précédemment, le TCLa est considéré comme étant un facteur de risque majeur pour le développement de la MA. Tout d'abord, on remarque entre ces deux états de frappantes similitudes sur le plan cognitif, notamment en ce qui concerne les déficits de mémoire épisodique (Petersen et al., 1999), de mémoire sémantique (Adlam,

Bozeat, Arnold, Watson, & Hodges, 2006), de langage (Taler & Phillips, 2008) et des fonctions exécutives (Perry & Hodges, 1999). Plus convaincantes encore sont les nombreuses études longitudinales qui rapportent chez les personnes avec un TCLa un taux de progression vers la MA variant entre 10 et 15% annuellement, comparativement à seulement 1 à 2% chez les personnes âgées en bonne santé (Ahmed, Mitchell, et al., 2008; Petersen & Morris, 2005; Petersen et al., 1999; Tabert et al., 2006). Les personnes avec un TCLa présentent également des similitudes importantes à celles avec une MA sur le plan des atteintes neurobiologiques et neuropathologiques. Par exemple, on retrouve chez ces deux groupes une atrophie des structures du cortex temporal médian, des dépôts d'amyloïde, et des anomalies de la matière blanche (Masdeu, Kreisl, & Berman, 2012).

Toutefois, bien que leur risque de développer la MA soit significativement accru par rapport aux personnes âgées saines d'âge semblable, ce ne sont pas tous les individus avec un TCLa qui développeront une démence (Gauthier et al., 2006). En effet, le déclin cognitif peut se stabiliser voire même s'améliorer dans plus de la moitié des cas de TCLa (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009; Sachdev et al., 2013). Notre compréhension actuelle des sources de cette hétérogénéité demeure limitée. Ces sources méritent d'être étudiées davantage afin de mieux détecter précocement une éventuelle démence et, le cas échéant, proposer des mesures thérapeutiques ou préventives qui sont susceptibles de retarder le diagnostic clinique de la MA.

### *Symptômes cognitifs*

Les déficits de mémoire épisodique sont au premier plan de la présentation clinique du TCLa, bien que ces individus peuvent également présenter des déficits de langage (Taler & Phillips, 2008) et des fonctions exécutives (Perry & Hodges, 1999). La mémoire épisodique permet l'encodage, la consolidation et la récupération d'éléments situés dans un contexte spatial, temporel ou émotionnel (Tulving, 1984). Dans les tests objectifs de mémoire épisodique, les personnes avec un TCLa montrent de façon consistante des performances plus faibles comparativement aux personnes âgées saines dans les essais de rappel libre et indicé (Belleville, Sylvain-Roy, de Boysson, & Menard, 2008). La reconnaissance est également affectée dans le TCLa, pour les tâches « oui/non » ainsi que pour les tâches à « choix forcé » (Bennett, Golob, Parker, & Starr, 2006). Par ailleurs, la

reconnaissance est généralement moins affectée que le rappel libre, possiblement parce que les personnes TCLa peuvent bénéficier du sentiment de familiarité accompagnant les items lors d'une tâche de reconnaissance et n'ont pas à les générer de façon autonome (Bennett et al., 2006). Le fait que des déficits soient observés en rappel indicé et en reconnaissance suggère que la difficulté des gens avec un TCLa découle entre autres d'un trouble de l'encodage de l'information (Belleville et al., 2008). C'est également ce qui est observé également dans la MA débutante (Glosser, Gallo, Clark, & Grossman, 2002). Quelques études révèlent que la consolidation (Crowell, Luis, Vanderploeg, Schinka, & Mullan, 2002; Moulin, James, Freeman, & Jones, 2004) et la récupération (Hudon, Belleville, & Gauthier, 2008; Hudon et al., 2006) sont également affectées. Les déficits de mémoire épisodique dans le TCLa sont explicables par des anomalies au niveau des structures du lobe temporal médian, un des principaux sièges de la mémoire épisodique sur le plan cérébral (Carlesimo & Oscarberman, 1992; Chetelat et al., 2002; Chong & Sahadevan, 2005; Moulin et al., 2007).

Il est pertinent de noter que les performances des patients avec TCLa dans les tâches de mémoire épisodique peuvent être influencées par le type de stimuli employés. Par exemple, quelques études ont démontré que l'utilisation de matériel ayant une valence émotionnelle (c.-à-d., qui évoque une émotion positive ou négative) influence les performances mnésiques de ces individus. Dans un test de mémoire épisodique ayant comme stimuli des phrases à connotation positive, négative et neutre, Marreca et ses collègues (2006) ont trouvé que les patients avec TCLa rappelaient davantage de phrases positives que négatives ou neutres. Werheid et ses collègues (2010) ont rapporté un résultat semblable dans un test de visages émotionnels : les patients avec un TCLa obtenaient un taux plus élevé de fausses reconnaissances pour des visages positifs (heureux) que pour des visages négatifs (colère) et neutres, ce qui suggère que les réseaux sémantiques d'éléments positifs sont plus facilement et automatiquement activés que ceux d'éléments négatifs ou neutres (Gallo, 2010). De même, Brueckner et Moritz (2009) ont rapporté que les patients TCLa commettaient davantage de fausses reconnaissances d'items positifs comparativement aux items neutres dans une version modifiée du paradigme DRM (Deese-Roediger-McDermott). Toutefois, cette même étude a mis en évidence un rappel correct (*true positives*) plus élevé pour les items positifs *et* négatifs que neutres. Nieuwenhuis-

Mark et ses collègues (2009) ont également constaté qu'après avoir étudié des listes de mots positifs, négatifs et neutres, les participants TCLa rappelaient plus d'éléments positifs et négatifs que neutres. Des résultats semblables ont été obtenus par le groupe de Wang (2013), qui a trouvé un meilleur rappel de visages positifs (heureux) et négatifs (en colère, effrayés ou tristes) que neutres. La seule étude n'ayant trouvé aucun avantage pour le matériel émotionnel est celle de Parra et ses collaborateurs (2013); en effet, ces auteurs ont rapporté des performances semblables pour les items positifs et neutres dans une tâche de reconnaissance. Toutefois, il y a plusieurs différences entre cette étude et les autres : notamment, c'est la seule qui a utilisé des images comme stimuli, et au moins une étude (Leclerc & Kensinger, 2011) indique que les images sont moins sensibles à l'effet de la valence. Cette différence viendrait principalement du fait que les images sont encodées de façon plus automatique que les mots (Foos & Goolkasian, 2005), et il serait donc plus difficile de réguler volontairement, à la hausse ou à la baisse, l'effet de la valence émotionnelle de celles-ci en utilisant des processus contrôlés (Leclerc & Kensinger, 2011). L'étude de Parra et collègues (2013) est aussi la seule qui a comparé le rappel d'items positifs et neutres seulement; il est possible qu'en ayant inclus des stimuli négatifs, un biais émotionnel aurait été mis en évidence. Néanmoins, dans l'ensemble, les résultats obtenus dans cinq de ces six études indiquent qu'il semble y avoir, dans le TCLa, un avantage mnésique pour les informations positives, mais il n'y a pas de consensus clair quant à la mesure dans laquelle cet avantage se compare à la mémoire pour les informations négatives et neutres. Tel que décrit ci-haut, certains auteurs trouvent un effet de positivité par rapport au matériel neutre seulement (Brueckner & Moritz, 2009), d'autres trouvent cet effet par rapport au matériel négatif (Marreneca et al., 2006; Werheid et al., 2010) alors que d'autres rapportent un avantage pour les stimuli positifs *et* négatifs par rapport à neutres (Brueckner & Moritz, 2009; Nieuwenhuis-Mark et al., 2009; Wang et al., 2013). Un effet semblable est retrouvé chez les adultes âgés en bonne santé (Carstensen & Mikels, 2005) et peut se manifester par une mémoire accrue pour les stimuli positifs par rapport aux négatifs (p.ex., Mather & Carstensen, 2005; Mather & Knight, 2005) ou neutres (p.ex., Kensinger, Brierley, Medford, Growdon, & Corkin, 2002), ou encore par un avantage pour les stimuli positifs et négatifs par rapport aux neutres (p.ex., Charles, Mather, & Carstensen, 2003).

Bien que les déficits de mémoire épisodique constituent la caractéristique principale du TCLa au niveau sémiologique, d'autres types de déficits cognitifs peuvent aussi être présents et ainsi contribuer à l'hétérogénéité du syndrome. Parmi ceux-ci on retrouve des troubles au niveau de la mémoire sémantique (Adlam et al., 2006; Barbeau et al., 2012; Brambati, Peters, Belleville, & Joubert, 2012; Brunet et al., 2011; Clague, Graham, Thompson, & Hodges, 2011; Dudas, Clague, Thompson, Graham, & Hodges, 2005; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Murphy, Rich, & Troyer, 2006; van der Meulen et al., 2012). De nombreuses études ont effectivement rapporté un déficit dans les connaissances sémantiques des patients avec un TCLa pour ce qui est des objets (Adlam et al., 2006; Joubert et al., 2010) et des personnes célèbres (Barbeau et al., 2012; Brunet et al., 2011; Clague et al., 2011; Dudas et al., 2005; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Joubert et al., 2010; Seidenberg et al., 2013; Woodard et al., 2009). Ces déficits se manifestent également sur les tâches neuropsychologiques cliniques: l'évocation lexicale sémantique est généralement moins bien réussie que l'évocation lexicale formelle chez les patients avec un TCLa (Murphy et al., 2006). Ces déficits sont indépendants des capacités de production du langage, de l'efficacité de la récupération des mots et de la mémoire épisodique (Salmon, 2012). Il a été suggéré que ces problèmes relèvent principalement d'une détérioration du stock sémantique (Joubert et al., 2010; Mardh, Nagga, & Samuelsson, 2013; Salmon, 2012) combinée à des difficultés d'accès aux connaissances résiduelles (Joubert et al., 2010).

Il est pertinent de noter que chez les patients avec la MA et TCLa, la détérioration des connaissances sémantiques ne semble pas affecter tous les types d'information à titre égal. Plus particulièrement, les connaissances sémantiques portant sur les items manufacturés (non vivants) sont typiquement mieux préservées que celles des items biologiques (vivants) (p.ex., Duarte, Marquie, Marquie, Terrier, & Ousset, 2009; Whatmough et al., 2003). Certaines théories ont été développées pour tenter d'expliquer cette dissociation. Certaines s'appuient sur le principe des structures corrélées (*correlated structure principle*) alors que d'autres sont basées sur le principe de la structure neurale (*neural structure principle*) (Capitani, Laiacona, Mahon, & Caramazza, 2003). Le principe des structures corrélées indique que les concepts qui partagent certaines propriétés (p.ex., forme, fonction) sont regroupés au niveau de leurs représentations sémantiques dans le

cerveau, et ce regroupement dépend de la cooccurrence des concepts dans le monde réel. Selon ce principe, une lésion cérébrale qui affecte une certaine région « d'espace conceptuel » dans le cerveau affectera par conséquent les représentations qui partagent ce même espace. En revanche, le principe de la structure neurale tient comme prémisse que les représentations sémantiques sont étendues à travers le cerveau, et que leurs différentes propriétés (p.ex., perceptives, fonctionnelles) se situent dans différents espaces conceptuels. Ce principe indique que les connaissances des items biologiques dépendent principalement de leurs propriétés perceptives (p.ex., couleur, forme, taille) alors que les connaissances portant sur les items manufacturés dépendent plutôt de leurs propriétés fonctionnelles (p.ex., fonction de l'item, comment on le manipule). Le principe de la structure neurale postule ensuite que les items biologiques sont plus similaires entre eux sur le plan visuel que ne le sont les items manufacturés sur le plan fonctionnel. Ainsi, une lésion affectant une région dans laquelle on retrouve les propriétés perceptives d'items aura un impact plus important sur les connaissances d'items biologiques qu'une lésion affectant les propriétés fonctionnelles sur les connaissances d'items manufacturés. Jusqu'à présent, l'effet de catégorie (objets biologiques vs. manufacturés) en mémoire sémantique n'a jamais été étudié chez les patients avec TCLa/D+.

### *Symptômes neuropsychiatriques*

Au-delà des symptômes cognitifs, on retrouve aussi chez les personnes souffrant d'un TCLa une importante prévalence de symptômes neuropsychiatriques. Les plus communs sont la dépression, l'anxiété, l'apathie et l'irritabilité (Apostolova & Cummings, 2008) ainsi que les troubles du sommeil (Beaulieu-Bonneau & Hudon, 2009). Concernant la dépression, environ la moitié de ces patients présente ce type de manifestation (Lopez, Becker, & Sweet, 2005). Mais contrairement à la DEP, les symptômes dépressifs observés chez les individus avec un TCLa (dorénavant désigné TCLa/D+) ne rencontrent pas les critères cliniques du DSM-V pour la dépression (American Psychiatric Association, 2013). Ainsi, tandis que la DEP est considérée à titre de syndrome cliniquement significatif, le TCLa/D+ correspond à un TCLa identifié à l'aide des critères de Petersen et al. (2004) ou d'Albert et al. (2011), et dans lequel on note également la présence de symptômes dépressifs sous-cliniques. Dierckx et ses collègues (2007) ont proposé un algorithme



décisionnel pour identifier les TCLa et les TCLa/D+ (Figure 2). Cet arbre décisionnel est très similaire à celui de Petersen (2004) (Figure 1, p. 4), mais il incorpore une mesure de dépression (c.-à-d. le Geriatric Depression Scale, GDS; Yesavage et al., 1983) pour distinguer les sous-groupes.

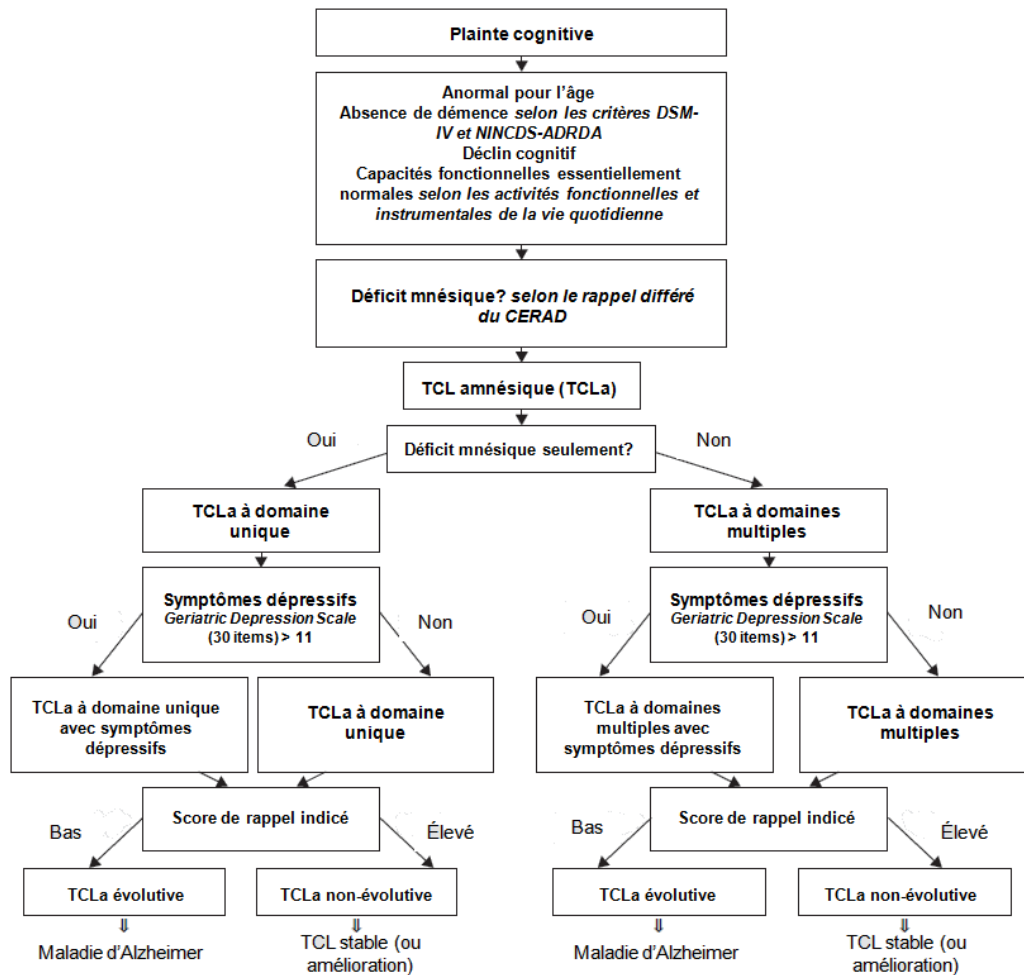


Figure 2. Arbre décisionnel modifié et traduit de Dierckx et collègues (2007b).

### Concept de la dépression gériatrique (DEP)

La DEP est un terme référant à la présence d'une dépression majeure chez les personnes âgées, généralement de 60 ans et plus (Alexopoulos, Young, Meyers, Abrams, & Shamoian, 1988), qui comprend à la fois les cas à début tardif (*late-onset*), ainsi que les cas de dépression à l'âge adulte qui refont surface ou qui se maintiennent jusqu'en âge avancé. Dans l'ensemble, les participants DEP décrits dans les écrits scientifiques répondent aux

critères du DSM-V (American Psychiatric Association, 2013), qui incluent : (a) une humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, et/ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours; et (b) au moins cinq symptômes parmi une liste additionnelle de sept (changements au niveau de l'appétit, du sommeil, de la concentration, du niveau d'énergie, agitation ou ralentissement psychomoteur, sentiment de dévalorisation ou de culpabilité, ou idées suicidaires). La DEP peut être diagnostiquée dans un contexte de deuil, de ruine financière, de pertes suite à une catastrophe naturelle ou d'une maladie ou d'une invalidité grave.

### *DEP comme facteur de risque pour la MA*

De nombreuses études longitudinales ont révélé l'existence d'une association entre la DEP et un risque accru de développer une démence (Diniz, Butters, Albert, Dew, & Reynolds, 2013; Gao et al., 2013). Plus précisément, les cohortes de DEP ont une incidence plus élevée de tout type de démence, incluant la MA, que les cohortes sans DEP lorsque celles-ci font l'objet d'un suivi sur plusieurs années. Bien que les mécanismes responsables de cette association demeurent inconnus, les experts dans ce domaine enquêtent actuellement sur la présence d'anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou de changements vasculaires comme possibles médiateurs (Butters et al., 2008; Wright & Persad, 2007). Néanmoins, tout comme dans le TCLa, il existe une hétérogénéité importante en ce qui concerne l'évolution des symptômes cognitifs des patients DEP. Un enjeu clinique majeur est de mieux caractériser cette cohorte afin de distinguer précocement les individus qui développeront une démence de ceux qui resteront stables ou s'amélioreront sur le plan cognitif ou de l'humeur.

### *Symptômes cognitifs*

La présence d'une DEP peut, en soi, engendrer des déficits cognitifs qui sont très semblables à ceux observés dans le TCLa et dans la MA. En effet, tout comme pour ces deux syndromes, les individus souffrant de DEP présentent, entre autres, des déficits au niveau de la mémoire épisodique (Herrmann, Goodwin, & Ebmeier, 2007; Lockwood, Alexopoulos, Kakuma, & Van Gorp, 2000; Potter & Steffens, 2007; Reischies & Neu, 2000; Wright & Persad, 2007; Yeh & Hua, 2009), du langage (da Silva Novaretti, D'Avila

Freitas, Mansur, Nitrini, & Radanovic, 2011) et des fonctions exécutives (Austin, Mitchell, & Goodwin, 2001; Dudley, O'Brien, Barnett, McGuckin, & Britton, 2002; Herrmann et al., 2007; Lockwood et al., 2000; Murphy & Alexopoulos, 2006; Nebes et al., 2000; Potter & Steffens, 2007; Reischies & Neu, 2000; Sheline et al., 2006; Wright & Persad, 2007). Ces déficits cognitifs peuvent, chez certains patients, persister après la rémission des symptômes dépressifs (Austin et al., 2001; Nebes et al., 2000; Reischies & Neu, 2000).

Au niveau de la mémoire épisodique, les déficits dans la DEP affectent surtout le rappel libre de l'information, alors que les performances sont souvent normales en rappel indicé et en reconnaissance (Herrmann et al., 2007; Steffens & Potter, 2008), contrairement aux personnes avec un TCLa. Le déficit observé en rappel libre chez les personnes DEP est interprété par plusieurs auteurs comme reflétant un manque d'initiative et/ou de motivation à générer de façon autonome les items en rappel libre (p.ex., Dierckx, Engelborghs, De Raedt, De Deyn, & Ponjaert-Kristoffersen, 2007a). Cela suggère surtout une difficulté à mobiliser les ressources cognitives nécessaires à la récupération de l'information en mémoire, ce qui concorde tout à fait avec les problèmes frontaux/exécutifs importants de ces patients (Herrmann et al., 2007; Steffens & Potter, 2008). Ainsi, à la différence des personnes avec un TCLa chez qui les déficits se situent notamment au niveau de l'encodage et de la consolidation (Belleville et al., 2008), les individus avec DEP manifestent des déficits principalement au niveau de la récupération de l'information. Néanmoins, quelques auteurs maintiennent que les déficits frontaux ne parviennent pas à expliquer à eux seuls les performances mnésiques réduites dans la DEP. Selon les équipes de Sheline (2006) et Delaloye (2008), par exemple, il existerait chez ces patients un réel déficit en mémoire épisodique qui serait indépendant des problèmes exécutifs. En effet, même lorsqu'on tient compte de la contribution des processus exécutifs aux déficits mnésiques, plus d'un tiers de la variance dans les performances mnésiques est associée aux symptômes dépressifs, ce qui suggère un déficit mnésique lié à la dépression en soi (Delaloye et al., 2008).

Tout comme dans le TCLa, les performances cognitives des patients DEP peuvent être influencées par la valence émotionnelle du matériel étudié. À la différence du TCLa, par contre, la DEP crée un biais pour les éléments négatifs. Dans les tâches de mémoire épisodique, cet effet a seulement été étudié auprès d'adultes et non pas auprès de personnes

âgées. Les adultes déprimés démontrent un biais mnésique négatif congruent à l'humeur (en anglais, *mood-congruent memory bias*; MCM) (Blaney, 1986), reflété par un avantage important à rappeler le matériel négatif par rapport au matériel positif ou neutre (Burt, Zembor, & Niederehe, 1995; Matt, Vazquez, & Campbell, 1992; mais voir Yeh & Hua, 2009). Les seules études ayant examiné le biais émotionnel auprès de populations gériatriques avec DEP l'ont fait à l'aide de tâches attentionnelles (p.ex., Broomfield, Davies, MacMahon, Ali, & Cross, 2007; Dudley et al., 2002) ou de reconnaissance d'émotions (p.ex., Mah & Pollock, 2010). Ces études mettent en évidence un biais négatif semblable à celui observé chez les patients plus jeunes. Il est possible de croire que ce biais pourrait être reproduit dans un contexte de mémoire épisodique, bien que cette question n'ait jamais été abordée directement.

Outre la mémoire épisodique, certains aspects lexico-sémantiques du langage se voient également affectés par la DEP. En effet, ces patients présentent fréquemment des performances anormales sur plusieurs types de tâches cliniques qui incluent une composante lexico-sémantique. Les tâches d'évocation lexicale sous critère sémantique, de vocabulaire, de dénomination orale et de description d'objets se voient les plus affectées dans la DEP (Butters et al., 2004; da Silva Novaretti et al., 2011; Sheline et al., 2006). Il n'est pas clair, par contre, dans quelle mesure les déficits manifestés sur ces tâches sont mieux expliqués par une difficulté à initier les stratégies de récupération appropriées que par une réelle dégradation du stock lexical ou sémantique ; aucune étude recensée dans le cadre de cette thèse n'a exploré cette question de façon systématique. À l'inverse, certaines études ne rapportent aucun trouble au niveau des connaissances sémantiques chez les patients DEP (Brunet et al., 2011; McDermott & Ebmeier, 2009; Naismith et al., 2003), indiquant que même si des déficits existent à ce niveau, ils ne sont pas universels. D'autres recherches sont nécessaires afin de clarifier la nature des déficits sémantiques chez les patients avec DEP.

En somme, il existe plusieurs similitudes entre le TCLa et la DEP. Notamment, dans ces deux syndromes on peut retrouver : (1) des symptômes cognitifs semblables, entre autres au niveau de la mémoire épisodique et possiblement de la mémoire sémantique; (2) la présence de symptômes dépressifs; (3) un risque accru de développer une démence. Mais au-delà de leurs ressemblances, il y a également certaines différences entre le TCLa et

la DEP. D'abord, les atteintes neurobiologiques diffèrent entre ces groupes. En effet, une recension récente des écrits à ce sujet révèle une atrophie hippocampique plus élevée chez les TCLa que chez les DEP (Morin, Hudon, & Duchesne, 2012). Ensuite, bien que le risque de développer la démence est présent chez ces deux groupes, il semble être moindre dans la DEP (risque annuel entre 2-10%) (Alexopoulos, Meyers, Young, Mattis, & Kakuma, 1993; Steffens et al., 2007; van Reekum et al., 2005) que dans le TCLa (risque annuel entre 10-15%) (Ahmed, Mitchell, et al., 2008; Petersen & Morris, 2005; Petersen et al., 1999; Tabert et al., 2006). De plus, le type de démence développé par les individus avec TCLa est principalement la MA (Gauthier et al., 2006), alors que la DEP évolue plus souvent vers une démence vasculaire ou mixte (Butters et al., 2008; Saczynski et al., 2010).

D'autres recherches sont nécessaires afin de caractériser davantage les similitudes et différences entre le TCLa et la DEP. À la lumière des faits résumés précédemment, ces études devraient également inclure des patients avec TCLa/D+. Le fait de comparer systématiquement ces groupes contribuera à une meilleure compréhension de la diversité des phénotypes possibles de la MA prodromique. De telles investigations sont essentielles à l'identification précoce de la démence, ce qui stimulera par la suite le développement de mesures préventives ou thérapeutiques précoces adaptées à chaque catégorie de personnes se trouvant en phase prodromique de la MA.

### **Relation entre TCLa, DEP et TCLa/D+**

La relation entre le TCLa et les symptômes dépressifs comorbides demeure nébuleuse. Une des raisons expliquant cette situation est que la dépression est un critère d'exclusion explicite de la très grande majorité des études réalisées auprès des personnes avec TCLa, rendant difficile la compréhension de l'association entre les symptômes cognitifs et neuropsychiatriques dans un contexte de TCLa. Par ailleurs, le fait d'exclure les cas de TCLa/D+ pose d'importants problèmes pour la compréhension des premiers symptômes de la MA car ce faisant, les chercheurs négligent l'étude de nombreux cas de MA prodromique (Steffens et al., 2006). Il est donc essentiel de mieux caractériser l'association entre les symptômes cognitifs et dépressifs dans le TCLa afin de mieux comprendre la diversité des manifestations précoces de la MA.

La compréhension du rôle des symptômes dépressifs dans le TCLa est importante pour des raisons cliniques ainsi que pour des raisons scientifiques. D'un point de vue clinique, ces symptômes peuvent modifier l'évolution de la maladie et comportent des implications pour le pronostic. En effet, de nombreuses études suggèrent que les TCLa/D+ ont un risque accru de développer la MA comparativement aux TCLa sans dépression (Apostolova & Cummings, 2008; Geda et al., 2004; Houde, Bergman, Whitehead, & Chertkow, 2008; Modrego & Ferrandez, 2004; Steffens, 2012). De plus, mieux comprendre le rôle des symptômes dépressifs dans le TCLa permettrait de clarifier certaines sources d'hétérogénéité dans ce syndrome, ce qui aura pour effet d'améliorer la détection précoce d'une démence (Hughes, Snitz, & Ganguli, 2011). Enfin, une meilleure compréhension des similitudes et différences entre les symptômes cognitifs du TCLa et du TCLa/D+ pourrait permettre de promouvoir la recherche sur la pathophysiologie de ces conditions ainsi que sur les approches thérapeutiques idéales pour chacune. Lors d'une réunion de chercheurs experts organisée par l'Institut national de la santé mentale aux États-Unis (Steffens et al., 2006), il a été recommandé de clarifier auprès des individus avec TCLa/D+ si les symptômes dépressifs devaient être inclus ou non parmi les critères diagnostiques du TCLa, si le TCLa/D+ devait être considéré un sous-type du TCLa ou de la DEP, ou si le TCLa/D+ devait être considéré une entité diagnostique distincte. En résumé, les recherches dans ce domaine doivent mieux situer le TCLa/D+ par rapport aux concepts de TCLa et de DEP.

Jusqu'à présent, seulement quelques études se sont penchées sur les associations entre le TCLa, le TCLa/D+ et la DEP. Celles qui s'y sont attardées ont découvert que ces groupes pourraient en effet se distinguer sur le plan neuropsychologique, notamment au niveau de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique. Hudon et ses collègues (2008) ont comparé les performances mnésiques de participants TCLa et TCLa/D+ à l'aide d'un test de rappel libre et indicé. Cette étude a révélé que la performance des TCLa/D+ sur un test de rappel libre et indicé était semblable à celle des TCLa, sauf en ce qui concerne le rappel immédiat total (libre + indicé), sur lequel seuls les TCLa étaient déficitaires. Ces résultats suggèrent que les atteintes en mémoire épisodique sont plus importantes dans le TCLa que dans le TCLa/D+, ce qui a été corroboré par Bruce et ses collègues (2008). Ces derniers ont montré que des meilleures performances en mémoire

épisode étaient associées à des niveaux plus élevés de dépression auto-rapportée. Néanmoins, certaines études n'ont trouvé aucun lien entre les performances mnésiques et la dépression chez les TCLa (Johnson et al., 2012; Ritter, Despres, Monsch, & Manning, 2006).

À ce jour, aucune étude n'a cherché à savoir si les performances en mémoire épisodique des TCLa/D+ sont influencées par le type d'information (p.ex., à valence émotionnelle ou neutre), comme le sont les performances des groupes TCLa et DEP. Il est essentiel de poursuivre les recherches en ce sens afin de mieux clarifier ce qui différencie les patients TCLa/D+ des patients TCLa et DEP sur le plan de la mémoire épisodique. Considérant l'association documentée entre les symptômes dépressifs et le biais négatif en mémoire épisodique (Burt et al., 1995; Matt et al., 1992), il est possible de croire que la présence de tels symptômes pourrait induire un biais semblable chez les patients TCLa/D+. Ainsi, les performances d'individus TCLa/D+ dans une tâche de mémoire impliquant du matériel émotionnel pourraient ressembler celle des patients dépressifs, c'est-à-dire inclure un rappel plus important d'items négatifs que positifs ou neutres. Ces performances, si elles s'avèrent, se distingueraient de celles des patients TCLa qui, eux, ont tendance à rappeler davantage d'items positifs que négatifs (Brueckner & Moritz, 2009; Marreca et al., 2006; Werheid et al., 2010) ou neutres (Brueckner & Moritz, 2009; Marreca et al., 2006; Nieuwenhuis-Mark et al., 2009; Wang et al., 2013; Werheid et al., 2010). Il reste à vérifier cette hypothèse en comparant directement les performances en mémoire épisodique des TCLa/D+ à celles des TCLa et DEP en utilisant des tâches impliquant des stimuli émotionnels.

Il a récemment été démontré que le TCLa, le TCLa/D+ et la DEP peuvent également se différencier sur le plan des performances en mémoire sémantique. En effet, sur un test de connaissances sémantiques liées aux personnages célèbres, les individus avec TCLa/D+ présentent des déficits significatifs alors que ceux avec TCLa ou une DEP obtiennent des résultats semblables aux sujets âgés sains (Brunet et al., 2011). Ainsi, le TCLa et la DEP, considérés individuellement, ne s'accompagnent pas de déficits sémantiques, mais ces déficits émergent lorsque les symptômes dépressifs sont présents *en plus* du TCLa. Ces résultats suggèrent que dans le TCLa, les déficits concernant les connaissances sur les personnes célèbres sont associés aux symptômes non cognitifs de ce

syndrome. Toutefois, les symptômes dépressifs ne peuvent expliquer à eux seuls les atteintes sémantiques durant le prodrome de la MA, car les patients DEP ne présentent aucun déficit de connaissances des personnes célèbres dans l'étude de Brunet et al. (2011). Une hypothèse explicative pourrait être que les TCLa/D+ présentent des atteintes cérébrales différentes de celles chez les patients TCLa ou DEP. Ces résultats devront être corroborés et aussi, il sera nécessaire de vérifier si les résultats de Brunet et al. (2011) s'étendent à d'autres mesures de mémoire sémantique, comme par exemple celles impliquant les connaissances reliées aux objets.

Les différences cognitives que présentent les TCLa, TCLa/D+ et les DEP ont récemment été corroborées par les résultats d'études ayant révélé des différences quant aux atteintes cérébrales de ces groupes. D'une part, Morin, Hudon et Duchesne (2012) ont recensé les écrits existants en neuroimagerie auprès de cohortes TCLa et DEP, et rapportent une réduction du volume hippocampique moins prononcée chez les DEP que chez les TCLa. D'autre part, une étude empirique pilote menée par cette même équipe a également révélé que les TCLa/D+ présentent un profil d'atrophie corticale qui se distingue des TCLa et des DEP (Morin, Mouiha, Pietrantonio, Duchesne, & Hudon, 2012). En effet, l'atrophie est plus importante chez les TCLa que chez les TCLa/D+ et les DEP, ainsi que dans le cortex entorhinal gauche. Dans l'ensemble, les différences observées entre les groupes au plan neuroanatomique s'ajoutent aux différences documentées au plan cognitif, ce qui appuie l'idée que les individus TCLa, TCLa/D+ et DEP correspondent à des syndromes qui peuvent être distingués au moment du diagnostic.

En somme, les résultats des recherches existantes convergent généralement pour appuyer l'hypothèse que la présence de symptômes dépressifs dans le TCLa puisse moduler le fonctionnement cognitif à plusieurs niveaux. On note que les TCLa/D+ présentent parfois un profil cognitif intermédiaire entre celui du TCLa et celui qu'on observe typiquement dans la DEP (c.-à.-d., en mémoire épisodique, Bruce et al., 2008; Dierckx et al., 2007a; Hudon et al., 2008) et parfois un profil distinct des deux autres syndromes (c.-à.-d., au niveau des connaissances sémantiques, Brunet et al., 2011). D'autres études sont nécessaires pour mieux caractériser les profils neuropsychologiques des syndromes TCLa, TCLa/D+ et DEP. Celles-ci contribueront à clarifier la nosologie du TCLa/D+ tel que



recommandé par les experts conviés par l'Institut national de la santé mentale des États-Unis (Steffens et al., 2006).

### **Objectifs et structure de la thèse**

L'objectif général de la présente thèse était de caractériser l'association entre les symptômes dépressifs et cognitifs chez les individus qui rencontrent les critères diagnostiques du TCLa ou de la DEP. Plus précisément, elle visait à mieux comprendre comment les symptômes dépressifs affectent le fonctionnement cognitif ainsi que le traitement des informations chez ces individus. Pour ce faire, les performances cognitives de participants avec TCLa, TCLa/D+ et DEP ont été comparées à celles de personnes âgées saines dans trois études empiriques distinctes. Il est à noter que le recrutement pour les trois études a été effectué à différents moments du cheminement doctoral, et ainsi les participants ne sont pas les mêmes dans les trois études. Une première étude, décrite dans le Chapitre II, a analysé les performances en mémoire épisodique de ces quatre groupes à l'aide de listes de mots émotionnels (positifs, négatifs) et neutres. Le Chapitre III présente la deuxième étude qui visait aussi à comparer les performances mnésiques épisodiques de ces mêmes groupes, mais cette fois à l'aide d'images positives, négatives et neutres. Il est connu que les mots et images émotionnels sont traités différemment d'un point de vue cognitif (Leclerc & Kensinger, 2011); ainsi, les études des Chapitres II et III sont complémentaires en ce sens qu'elles permettront de comparer les groupes quant au rappel de ces deux types de stimuli. Le Chapitre IV, quant à lui, fait état des résultats d'une troisième étude dans laquelle étaient comparées les performances des mêmes groupes dans une tâche de mémoire sémantique évaluant les connaissances sur les objets biologiques et manufacturés. Enfin, les résultats des trois études seront analysés et interprétés selon une perspective intégrative et dans le cadre d'une discussion générale incluse dans le Chapitre V.



**Chapitre II : Impact des symptômes dépressifs sur la performance dans une tâche de mémoire de mots émotionnels chez les individus âgés avec un trouble cognitif léger ou une dépression gériatrique**

## Résumé

Le trouble cognitif léger amnésique (TCLa) et la dépression gériatrique (DEP) sont tous deux associés à un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer (MA). C'est également le cas pour les individus avec TCLa et symptômes dépressifs concomitants (TCLa/D+), mais peu d'études se sont penchées sur ce syndrome. Afin de clarifier l'association entre les symptômes cognitifs et dépressifs chez les individus dans la phase prodromique de la MA, et pour mieux comprendre l'hétérogénéité de ces conditions, la présente étude vise à comparer les performances en mémoire épisodique de 28 TCLa, 19 TCLa/D+, 18 DEP et 29 participants âgés sains (CONT). Lors d'une tâche de mémoire pour des listes de mots positifs, négatifs et neutres, les participants TCLa ont rappelé davantage de mots positifs que neutres, alors que les participants DEP ont rappelé davantage de mots négatifs que neutres. Les participants TCLa/D+ et CONT, quant à eux, ont rappelé davantage de mots positifs et négatifs que de mots neutres. Les performances en reconnaissance des patients TCLa reflétaient une moins bonne sensibilité que les autres groupes, surtout en ce qui concerne les mots positifs. Dans l'ensemble, ces résultats contribuent à une meilleure compréhension des sources d'hétérogénéité dans la phase prodromique de la MA, et appuient les résultats d'études antérieures suggérant que le profil cognitif des individus avec TCLa/D+ se distingue de celui des individus avec TCLa ou DEP. Les études visant l'identification précoce de la MA devraient systématiquement tenir compte de la présence de symptômes dépressifs chez les personnes à risque de développer cette maladie.

Impact of depressive symptoms on memory for emotional words in mild cognitive impairment and late-life depression

Brandy L. Callahan<sup>1,2</sup>, Martine Simard<sup>1,2</sup>, François Rousseau<sup>3</sup>, Robert Jr. Laforce<sup>4</sup>, Carol Hudon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Université Laval, École de psychologie, Québec (QC), Canada

<sup>2</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec (QC), Canada

<sup>3</sup> Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec (QC), Canada

<sup>4</sup> Clinique interdisciplinaire de la mémoire du CHU de Québec, Québec (QC), Canada

**Corresponding author:** Carol Hudon, Ph.D., Université Laval, École de psychologie, Québec (QC) G1V 0A6, Canada. Tel.: +1 418 663 5000 ext. 4779; Fax: +1 418 663 5871; e-mail: carol.hudon@psy.ulaval.ca

Article en voie d'être soumis à la revue *American Journal of Geriatric Psychiatry*.

## Abstract

Amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and late-life depression (LLD) are associated with increased risk of Alzheimer's disease (AD). This is also true for aMCI with concomitant depressive symptoms (aMCI/D+), but few studies have investigated aMCI/D+. To clarify the association between cognitive and depressive symptoms in prodromal AD and to elucidate the heterogeneity of this condition, we systematically compared episodic memory for positive, negative and neutral word lists in 28 aMCI, 19 aMCI/D+, 18 LLD and 29 healthy participants. Results revealed that aMCI/D+ and controls displayed better free recall for positive and negative words compared to neutral words. In contrast, aMCI participants displayed better recall for positive words only, and LLD participants displayed better recall for negative words only. At recognition, aMCI patients displayed poorer sensitivity than all groups, especially for positive words. All participants were better at detecting neutral targets than emotional ones. These findings contribute to the growing body of literature aiming to identify sources of heterogeneity in prodromal AD, and support previous research suggesting that the cognitive profile of aMCI/D+ is different from that of aMCI and LLD. Future studies aiming early identification of AD should systematically consider the presence of depressive symptoms in elderly at-risk individuals.

MeSH KEY WORDS: aging, Alzheimer disease, dementia, episodic memory

## Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a rapidly growing public health problem with major social and economic costs. To better understand its progression, most studies focus on individuals with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) or patients with late-life depression (LLD), two syndromes associated with increased dementia risk (Gauthier, 2006; Ownby, Crocco, Acevedo, John, & Loewenstein, 2006).

From a cognitive standpoint, aMCI is known to be quite heterogeneous. Episodic memory may be exclusively affected or be accompanied by deficits in semantic memory (Adlam, Bozeat, Arnold, Watson, & Hodges, 2006), language capacities (Taler & Phillips, 2008) or executive functions (Perry & Hodges, 1999). Consideration of neuropsychiatric factors in aMCI brings additional heterogeneity into the picture, and a variety of psychological and behavioral disturbances have been reported in these patients (Geda et al., 2008). It is known that the number of cognitive domains affected (Brodaty et al., 2013) as well as by the presence of neuropsychiatric symptoms (Rosenberg et al., 2013) increase the risk of progression to dementia. Continued characterisation of this particularly heterogeneous population is essential to detect dementia as early as possible (Hughes, Snitz, & Ganguli, 2011).

Similar to aMCI, LLD has been associated with subsequent dementia (Ownby et al., 2006). LLD refers to a major depressive episode occurring generally after age 60, which may appear with the transition from normal cognition to dementia (Barnes et al., 2012; Li et al., 2011; Richard et al., 2013). Many LLD patients exhibit cognitive deficits like those seen in aMCI, including deficits in episodic memory and executive functioning (Herrmann, Goodwin, & Ebmeier, 2007).

The presence of depression in aMCI (aMCI/D+) has also been shown to increase the risk of cognitive decline (Lee et al., 2012; Modrego & Ferrandez, 2004; Richard et al., 2013; Steffens, 2012) as well as the pattern of brain atrophy (Morin, Mouiha, Pietrantonio, Duchesne, & Hudon, 2012). From a neuropsychological perspective, individuals with aMCI/D+ present a cognitive profile that is distinct from that of aMCI or LLD. For instance, LLD (Dierckx, Engelborghs, De Raedt, De Deyn, & Ponjaert-Kristoffersen, 2007) and aMCI/D+ participants (Bruce et al., 2008; Hudon, Belleville, & Gauthier, 2008; but see

Johnson et al., 2012) generally perform better on tests of episodic memory than non-depressed aMCI individuals, but worse on tests of inhibition (Hudon et al., 2008), set-shifting (Zahodne & Tremont, 2013) and semantic memory (Brunet et al., 2011; Callahan, Simard, Rousseau, Poulin, & Hudon, 2012). Much work remains to be done to clarify how depression contributes to cognition in patients with aMCI/D+, as well as how aMCI/D+ distinguishes itself from aMCI and LLD.

The investigation of emotional memory may be an interesting avenue to characterize the cognitive profiles of individuals at risk for developing AD. Findings from studies using emotional stimuli to test memory performance in subjects with aMCI (Brueckner & Moritz, 2009; Marreneca, Martins, Mendonça, & Guerreiro, 2006; Nieuwenhuis-Mark, Schalk, & de Graaf, 2009; Parra et al., 2013; Wang et al., 2013; Werheid et al., 2010) and LLD (Broomfield, Davies, MacMahon, Ali, & Cross, 2007; Dudley, O'Brien, Barnett, McGuckin, & Britton, 2002; Mah & Pollock, 2010) suggest that these groups show different memory advantages for certain types of emotional stimuli. So far, six studies have investigated emotional memory in aMCI. Most have found that these subjects show improved memory for positive compared to neutral (Brueckner & Moritz, 2009; Nieuwenhuis-Mark et al., 2009; Wang et al., 2013) or negative (Marreneca et al., 2006; Werheid et al., 2010) stimuli, while one study found no memory enhancement for positive relative to neutral material (Parra et al., 2013). As such, aMCI patients appear to show enhanced memory for positive information, although there is no consensus regarding the extent to which this advantage compares to memory for negative and neutral information. In older adults, a similar emotional enhancement effect has been reported (Carstensen & Mikels, 2005). It may manifest as increased memory for positive compared to negative (e.g., Mather & Carstensen, 2005; Mather & Knight, 2005) or neutral (e.g., Kensinger, Brierley, Medford, Growdon, & Corkin, 2002) material, or to an equal memory advantage for positive and negative relative to neutral information (e.g., Charles, Mather, & Carstensen, 2003).

Conversely, depressed adults show a robust advantage in remembering negative compared to positive and neutral material (Burt, Zembar, & Niederehe, 1995; Matt, Vazquez, & Campbell, 1992; but see Yeh & Hua, 2009). However, research on this topic in LLD is surprisingly scarce. The only studies, to our knowledge, that have examined



emotional biases in LLD have done so using tasks measuring biases in attention (e.g., Broomfield et al., 2007; Dudley et al., 2002) or emotion recognition (e.g., Mah & Pollock, 2010), not memory. In these studies, the negative emotional bias typically exhibited by depressed younger adults is also seen in LLD patients. It thus seems possible to expect that on tests of emotional memory, LLD patients will exhibit better memory for negative compared to positive and neutral stimuli, although this question has never been directly addressed.

This study aimed to compare the cognitive profiles of aMCI, aMCI/D+ and LLD patients using an episodic memory task comprised of emotional (positive and negative) and neutral words. The specific objectives were twofold: first, we aimed to compare overall memory performance between groups. It was hypothesized that all patient groups would show decreased memory performance at immediate and delayed free recall compared to healthy controls, and that recognition performance in aMCI/D+ patients would be better than that of aMCI but worse than that of LLD patients. Second, we aimed to investigate whether certain types of emotional words (positive or negative) are better remembered than neutral words within each group. It was expected that aMCI patients would recall and recognize more positive than negative and neutral words, while aMCI/D+ and LLD participants would remember and recognize more negative than positive and neutral words. Healthy controls were expected to recall and recognize more positive and negative than neutral words.

## **Materials and methods**

### *Participants*

Eighty patients with aMCI or LLD were referred by physicians in Quebec City. aMCI participants met Petersen's (2004) criteria for single- (n=11) or multiple-domain aMCI (n=40). LLD participants (n=29) met DSM-IV criteria for major depressive disorder (American Psychiatric Association, 2000). A score of  $\geq 8$  on the 30-item Geriatric Depression Scale (GDS; Yesavage et al., 1983) was applied to classify participants as aMCI/D+ (n = 19); this score has been shown to be the most sensitive and specific for detecting depression in MCI individuals (Debruyne et al., 2009). aMCI participants with GDS = 7 were excluded (n = 4) to accentuate between-group differences. The standard

GDS cut-off score of 11 was applied to LLD participants, and those who scored below were considered not actively depressed and were excluded (n = 11). Of note, aMCI/D+ patients did not meet DSM-IV mood disorder criteria. Finally, 29 healthy, age- and education-matched elderly adults (CONT) were recruited through community advertisements. The final sample consisted of 28 aMCI, 19 aMCI/D+, 18 LLD and 29 CONT.

Participants were 55 years or older. Medical and psychiatric history was obtained by self-report; no participant reported a history of neurological disease, traumatic brain injury, stroke, psychiatric illness (other than depression), substance abuse, nor general anesthesia, intracranial surgery or oncologic treatment in the past 6 months. Participants with untreated metabolic conditions or uncorrected visual/auditory impairments were not included in the study. After a complete description of the study to participants, written informed consent was obtained. The research protocol was approved by the Research Ethics Board of the Institut universitaire en santé mentale de Québec and carried out in compliance with the Helsinki Declaration.

### *Materials*

A comprehensive battery of clinical and neuropsychological tests was first administered to all participants (Table 1). The experimental task consisted of a computerized (E-Prime 2.0; Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA) episodic memory task made up of 72 French words, divided into three lists of 24 positive, 24 negative, and 24 neutral words (complete word lists and their English translation are found in the Supplemental materials section). Each of these lists was then divided into two lists of 12 words; one was presented during the study phase and the other served as a distracter list during the recognition phase. Words were matched on length and subjective frequency (Ottawa University, 2006), and all contained between one and three syllables.

### *Procedure*

The experimental task was administered by experimenters who were blind to participants' diagnosis. During the study phase, words were presented individually in the center of the screen in random order. Subjects were asked to read each word aloud and to answer the following question: "To what extent do you find this word to be negative/threatening or positive/pleasant?" Subjects were asked to select a number

between 1 (very negative/threatening) and 9 (very positive/pleasant) on a Likert-type scale displayed under each word. This ensured that positive, negative and neutral word lists were indeed perceived as such, which is important because it is known that subjective interpretation of emotional material can significantly influence memory performance for these items (Moritz, Voigt, Arzola, & Otte, 2008). Secondly, our procedure allowed for implicit encoding of words, which has been shown to lead to better memory performance in older adults with cognitive impairment (Son, Therrien, & Whall, 2002).

The study phase was immediately followed by an interference task during which participants were asked to count backwards from 100, for one minute. Participants were then asked to orally recall as many words as possible during two minutes. Answers were recorded verbatim by the examiner. After a 20-minute delay, in which non-verbal neuropsychological tests were administered as part of the battery described in Table 1, participants were asked again to recall as many words as possible, during two minutes. A second interference task immediately followed, in which subjects were asked to count by 2 starting with 20, for one minute. They were then shown 36 targets and 36 distracters, presented individually in random order, and were asked to decide (yes/no) whether each word had been presented in the study phase.

#### *Statistical analyses*

Sociodemographic and clinical variables were compared between groups using one-way ANOVAs with Bonferroni correction for multiple comparisons. A chi-square test was performed on participants' sex.

To verify that positive, negative and neutral items were indeed perceived as such, mean ratings assigned to stimuli were compared between groups using three separate one-way ANOVAs with Bonferroni corrections for multiple comparisons.

Because this study's main objective was to assess emotional bias, subjects who recalled no words at immediate or delayed recall were excluded from subsequent analyses. Indeed, a score of zero necessarily implies that a bias measure cannot be calculated. As such, the scores of 81 participants who recalled at least one word at immediate recall (21 aMCI, 15 aMCI/D+, 16 LLD and 29 CONT) were entered in a Group (aMCI, aMCI/D+, LLD, CONT)  $\times$  Valence (positive, negative, neutral) repeated-measures ANOVA with Bonferroni correction. Data from the 77 participants who recalled at least one word at

delayed recall (18 aMCI, 14 aMCI/D+, 16 LLD and 29 CONT) were entered into a second Group  $\times$  Valence repeated-measures ANOVA with Bonferroni correction. Group comparisons performed in the omnibus tests within these ANOVAs served to answer the study's first main question (*Is the memory performance of aMCI, aMCI/D+ and LLD groups different?*). Next, planned comparisons (Bonferroni one-tailed tests at  $p < .05$ ) were performed between the number of positive, negative and neutral words recalled within each group in order to answer the study's second main objective (*What types of words are best remembered within each group?*). These were performed if both main effects were significant, even in the absence of a Group  $\times$  Valence interaction, as suggested when the independent variables have more than two levels (Howell & Lacroix, 2012).

Sensitivity ( $A'$ ) and response bias ( $B'$ ) scores were computed according to methods described by Donaldson (1996), using recognition data from 89 subjects (data were lost for five subjects).  $A'$  is a standard measure of memory performance, similar to  $d'$ , which is equivalent to the percent correct in a two-alternative forced-choice task (in this case, the yes/no recognition task). Values fluctuate between 0 and 1, with higher scores reflecting better sensitivity.  $A'$  was calculated as follows:  $0.5 + ((\text{hit rate} - \text{false alarm rate}) \times (1 + \text{hit rate} - \text{false alarm rate}) / 4 \times \text{hit rate} \times (1 - \text{false alarm rate}))$ .  $B'$  is a measure of response bias reflecting the tendency of participants to respond "yes" (liberal responding) or "no" (conservative responding) in a forced-choice recognition task, regardless of response accuracy. Values fluctuate between -1 and 1, with negative values reflecting liberal responding and positive values reflecting conservative responding.  $B'$  was calculated as follows:  $((1 - \text{hit rate}) \times (1 - \text{false alarm rate}) - (\text{hit rate}) \times (\text{false alarm rate})) / ((1 - \text{hit rate}) \times (1 - \text{false alarm rate}) + (\text{hit rate}) \times (\text{false alarm rate}))$ . Two separate Group  $\times$  Valence repeated-measures ANOVAs with Bonferroni correction were computed for  $A'$  and  $B'$  scores. Again, planned comparisons with Bonferroni correction were performed between positive, negative and neutral words.

In addition to  $p$  values, effect sizes were considered in all ANOVAs. General guidelines for interpreting effect sizes ( $\eta_p^2$ ) are 0.02 ~ small, 0.13 ~ medium, and 0.26 ~ large (Cohen, 1988).

All statistical analyses were performed using SPSS v.17.0 software for Windows. Statistical significance thresholds were set at  $p < 0.05$ .

## Results

### *Participant characteristics*

As shown in Table 1, groups did not differ in terms of age or education. The aMCI group included a greater men-to-women ratio than the other groups. When sex was entered as a covariate in subsequent analyses, results remained unchanged; therefore, analyses were performed without controlling for sex.

As expected, aMCI and aMCI/D+ groups showed lower levels of general cognitive functioning than LLD and CONT groups. Neither aMCI nor aMCI/D+ participants were impaired on measures of functional autonomy, consistent with the diagnostic criteria of aMCI (Petersen, 2004). LLD participants, however, showed functional impairment relative to the CONT group, likely due to reduced levels of interest, motivation and initiation in activities of daily living. In addition, aMCI/D+ and LLD groups presented more depressive symptoms and greater vascular risk than the aMCI and CONT groups. On measures of neuropsychological functioning, aMCI and aMCI/D+ groups were impaired relative to CONT participants in terms of verbal and non-verbal episodic memory, processing speed, confrontation naming, semantic fluency, interference and task switching. Only aMCI/D+ participants were impaired relative to CONT on measures of visuo-construction and phonemic fluency. Compared to CONT, the LLD group showed impairment on a verbal memory task at delayed free recall, and was slower on a speeded inhibition task.

### *Emotional word task*

As summarized in Table 2, participants' ratings were consistent with the intended valence of the stimuli. There were no group differences in subjective ratings between valence categories. Figure 1 illustrates the number of words recalled by each group at immediate recall. A significant effect of Group was observed,  $F(1, 77) = 12.91, p < .001, \eta_p^2 = 0.335$ . The aMCI and aMCI groups were impaired compared to CONT subjects (both  $p < .05$ ). A significant effect of Valence was also present,  $F(2, 154) = 29.60, p < .001, \eta_p^2 = 0.278$ . Specifically, positive and negative words were better recalled than neutral words (both  $p < .001$ ). The Group  $\times$  Valence interaction did not reach statistical significance,  $F(6, 154) = 1.72, p = .127, \eta_p^2 = 0.063$ . Planned comparisons with Bonferroni correction showed that compared to neutral words, CONT recalled more positive and negative words

(both  $p < .001$ ), aMCI patients recalled more positive words ( $p = .009$ ), aMCI/D+ patients recalled more positive ( $p = .018$ ) and negative ( $p = .034$ ) words, and LLD patients recalled more negative words ( $p = .027$ ).

As shown in Figure 2, analysis of delayed recall trials revealed a significant effect of Group,  $F(1, 73) = 10.58, p < .001, \eta_p^2 = 0.303$ . Compared to the CONT group, fewer words were recalled by aMCI ( $p < .001$ ), aMCI/D+ ( $p < .001$ ) and LLD ( $p = .042$ ) participants. The three patient groups did not differ (all  $p > .05$ ). A significant effect of Valence was also observed,  $F(2, 146) = 46.64, p < .001, \eta_p^2 = 0.390$ . Once again, positive and negative words were better recalled than neutral words (both  $p < .001$ ). The Group  $\times$  Valence interaction was again non-significant,  $F(6, 146) = 0.40, p = .878, \eta_p^2 = 0.016$ . Planned comparisons showed that all groups similarly recalled more positive and negative than neutral words (all  $p < .05$ ).

Results from the recognition trial are illustrated in Figures 3 (A') and 4 (B'). For  $A'$  scores, a main effect of Group was present,  $F(1, 85) = 9.69, p < .001, \eta_p^2 = 0.255$ , with aMCI subjects performing worse than CONT ( $p < .001$ ) and LLD ( $p = .001$ ) groups. Performance of aMCI and aMCI/D+ groups did not differ ( $p = .069$ ). A main effect of Valence was also observed,  $F(2,170) = 10.01, p = .001, \eta_p^2 = 0.105$ , and pairwise comparisons revealed that participants were better at detecting neutral targets than positive ( $p = .002$ ) and negative ( $p = .001$ ) ones. Sensitivity for negative and positive targets did not differ ( $p = .093$ ). The Group  $\times$  Valence interaction was not significant,  $F(6,170) = 1.67, p = .134, \eta_p^2 = 0.055$ . Pairwise comparisons showed that only the aMCI group was impaired in detecting positive compared to negative ( $p = .026$ ) and neutral words ( $p < .001$ ), and in detecting negative compared to neutral words ( $p < .001$ ).

Results of the ANOVA comparing  $B'$  scores revealed no effect of Group,  $F(1, 85) = 1.40, p = .250, \eta_p^2 = 0.047$ . However, there was a main effect of Valence,  $F(2,170) = 95.30, p < .001, \eta_p^2 = 0.529$ . Specifically, the response bias for neutral words was more conservative than for positive and negative words (both  $p < .001$ ), and the bias for positive words was more conservative than for negative words ( $p = .003$ ). The Group  $\times$  Valence interaction was non-significant,  $F(6,170) = 0.49, p = .814, \eta_p^2 = 0.017$ . There were no

differences in recall, sensitivity or response bias between single- and multiple-domain aMCI groups (all  $p > .05$ ).

#### *Antidepressant medication use*

Because the use of antidepressant medication has been shown to influence cognition (e.g., Wright et al., 2009), information regarding the type and duration of antidepressant use was collected from the medical files of LLD patients for use in post-hoc analyses, to determine whether this variable was associated with experimental task performance. Data were missing from the files of five LLD patients, therefore exploratory correlational analyses were conducted on data from the remaining 13 individuals, between duration of medication use and word recall at immediate and delayed recall. One moderate positive correlation emerged between duration of medication use and the number of negative words retrieved at delayed recall (Pearson  $r = .66$ ;  $p = .014$ ). No other variables were significantly correlated with duration of antidepressant use (all  $p > .05$ ).

### **Discussion**

The aim of this study was to compare memory for emotional words between aMCI, aMCI/D+ and LLD patients. Two main findings emerged. First, as expected, overall memory performance in all three patient groups was impaired relative to CONT subjects. Second, the central finding of the present study was the manifestation of specific emotional biases in participants' recall and recognition performance.

#### *Overall memory performance*

Our finding of impaired free recall in all three patient groups is generally consistent with results from previous studies in aMCI and aMCI/D+ patients (Bruce et al., 2008; Hudon et al., 2008) as well as in LLD patients (Herrmann et al., 2007). At recognition, only aMCI subjects showed poorer sensitivity in detecting targets compared to CONT subjects, but the performance of aMCI/D+ and LLD groups was comparable to that of the CONT group. Memory performance in aMCI/D+ (Dierckx et al., 2007; Hudon et al., 2008) and LLD (Fossati, Coyette, Ergis, & Allilaire, 2002; Fossati et al., 2004) individuals has previously been shown to improve with cueing and on recognition trials, compared to free recall, which suggest principally inefficient self-retrieval (Baudic, Tzortzis, Barba, & Traykov, 2004).

### *Emotional memory biases*

At immediate recall, CONT subjects displayed better recall for both positive and negative words compared to neutral words, largely consistent with the positivity effect reported in many studies (e.g., Kensinger et al., 2002).

Performance of aMCI subjects was somewhat consistent with our predictions, which were that recall would be better for positive relative to negative and neutral words. In fact, this group recalled more positive than neutral words, but recall for negative words was not significantly different than for positive or neutral words. As outlined earlier, there has been some debate in the literature regarding how memory for positive material compares to memory for negative and neutral material: each of the six studies that have addressed this issue in aMCI have found slightly different results. While three studies found results similar to those reported here (Brueckner & Moritz, 2009), others reported a memory bias for positive relative to negative items (Marreneca et al., 2006; Werheid et al., 2010) or enhanced memory for both positive and negative relative to neutral items (Nieuwenhuis-Mark et al., 2009; Wang et al., 2013). Yet another found no benefit of emotional images on memory performance in either aMCI, AD or healthy control groups (Parra et al., 2013).

One explanation for these inconsistencies could be variability in the stimuli used between studies (words, Brueckner & Moritz, 2009, Nieuwenhuis-Mark et al., 2009; sentences, Marreneca et al., 2006; images, Parra et al., 2013; faces, Wang et al., 2013, Werheid et al., 2010). In addition, the fact that the negative stimuli used by Werheid (2010) included only angry faces may have facilitated their encoding relative to happy faces (Schupp et al., 2004), and may therefore have led to more accurate recall of these items. On the other hand, Parra's (2013) experimental stimuli included only positive and neutral images; it is possible that including negative items may have produced different results. The experimental procedure also likely played a role in performance: in some studies, encoding was explicit (Brueckner & Moritz, 2009; Nieuwenhuis-Mark et al., 2009; Wang et al., 2013; Werheid et al., 2010) whereas in others it was implicit (Parra et al., 2013). Processes used at encoding have been shown to influence subsequent memory performance in older adults, particularly those with memory impairments (Son et al., 2002). Finally, inconsistencies with prior work may have been due to our relatively small group



sizes. Future studies should clarify the circumstances under which aMCI individuals exhibit a memory bias for positive over negative and/or neutral information.

Results from the aMCI/D+ group were partly consistent with our hypotheses. While this group did display better recall for negative than neutral words as expected, positive words were just as well-remembered as negative words. To our knowledge, this study is the first to investigate emotional bias in aMCI/D+, and hypotheses were based principally on previous work showing that the cognitive profile of these individuals may be more similar to that of LLD than to that of AD (Dierckx et al., 2007; Hudon et al., 2008). Several reasons may explain why this was not the case in the present sample. Firstly, aMCI/D+ patients endorsed significantly fewer active depressive symptoms than their LLD counterparts. It may be that only severe depressive symptoms, such as those presented by the LLD group, are associated with a negative memory bias for verbal information. Depression severity has been shown to predict global verbal memory performance (e.g., Moritz, Glascher, & Brassen, 2005), although no study has looked at this association specifically with regard to a negativity bias for emotional material. This question merits further investigation. A second interpretation of aMCI/D+ performance is that this group displays recall characteristics resembling both that of aMCI patients *and* that of LLD patients. The few prior studies that have tested episodic memory in aMCI/D+ have described these individuals' overall memory performance as falling between that of LLD and aMCI patients, being poorer than the former but better than the latter (Bruce et al., 2008; Hudon et al., 2008). In our sample, this was also the case. It is therefore possible that in addition to being *quantitatively* intermediate between aMCI and LLD subjects (i.e., in terms of the number of words recalled), performance of aMCI/D+ subjects is *qualitatively* intermediate as well (i.e., in terms of the type of words recalled).

LLD participants showed better immediate recall of negative than neutral words. This is largely consistent with studies of emotional memory tasks in depressed younger adults, for whom the advantage in remembering negative compared to positive and neutral material is assumed to reflect a mood-congruent memory bias (Blaney, 1986; Burt et al., 1995; Matt et al., 1992). The present study is the first to replicate this finding in LLD. These results fit nicely with those from previous work showing negative attentional biases

in LLD (e.g., Broomfield et al., 2007; Dudley et al., 2002). Future studies should seek to replicate and extend these findings using other emotional memory tasks.

At delayed recall, all groups showed better recall for emotional compared to neutral words. At first blush, this may seem surprising. To make sense of these results, it may be helpful to consider studies that have examined memory for emotional items over time. Phelps' group (1998; 2004) have reported increased recall in young adults of emotionally arousing items, compared to neutral items, over time. These results were recently replicated in older adults by Fischer and colleagues (2010). According to these authors, emotionally salient information remains especially accessible as the memory trace fades with time. This effect, which has so far only been demonstrated in healthy individuals, may be more pronounced in patients with memory impairments due to faster rates of forgetting, but future studies are necessary to directly test this hypothesis.

At recognition, only the aMCI group showed worse sensitivity for detecting emotional compared to neutral targets. This effect was particularly marked for positive words, consistent with a positivity bias in aMCI. Effects of valence on sensitivity were absent for CONT, aMCI/D+ and LLD, although this may have been due to a ceiling effect in these groups. In addition, all participants displayed a liberal response bias for emotional material at recognition, while a conservative bias was apparent for neutral words. Strong semantic associations between emotional words (e.g., *happiness, joy*) likely produced a false-memory effect by activating semantic networks, as has been shown in other studies (e.g., Dehon, Laroï, & Van der Linden, 2010). Neutral items, in contrast, were relatively distinct (e.g., *shoelace, counter*) and neutral distracters were less likely to elicit feelings of familiarity during the recognition task.

#### *Antidepressant medication use*

Exploratory post-hoc analyses revealed that patients with longest antidepressant use also showed the strongest negative bias at delayed recall, but this variable was not associated with any other aspects of task performance. Recent work has shown that the cognitive negativity bias typically seen in depression is generally reversed in patients who successfully respond to antidepressant treatment (Harmer, 2013). However, it is possible that the negative bias may remain in treatment non-responders (i.e., patients, such as those

in our sample, who continue to present significant depressive symptoms despite antidepressant use). To our knowledge, no studies have addressed this issue. Unfortunately we did not have sufficient data to conduct exhaustive analyses between antidepressant use and task performance, but future studies of cognition should consider this variable in cohorts of depressed participants.

### *Limitations*

Because the main goal of this experiment was to investigate the influence of emotional valence on episodic memory performance, measures of arousal were not collected. This can be viewed as a limitation to our results, since arousal is also known to influence memory performance (Kensinger, 2004). Future studies should directly address the independent contributions of valence and arousal to memory performance in aMCI, aMCI/D+ and LLD. A second limitation is the relatively small sample size. Larger groups may have revealed additional differences between types of words recalled, or may have strengthened the study's power enough to replicate previous studies' findings, as mentioned above.

In addition, excluding from the analyses patients who recalled no words during the immediate and delayed recall trials may be viewed as a limitation to the generalizability of the results. This procedure excluded those participants who were likely the most cognitively impaired, and therefore the results cannot be generalized to aMCI populations with more severe cognitive impairment.

### *Conclusions*

Globally, the results from this study support previous research suggesting that individuals with aMCI and aMCI/D+ show different cognitive profiles. Our findings lend weight to the hypothesis that verbal episodic memory capacities in aMCI patients are more severely impaired than those with aMCI/D+, a question which has received only little attention and which has been subject to recent debate. In addition, we corroborate prior reports of aMCI/D+ subjects' memory performance falling between that of aMCI and LLD individuals in terms of the number of items recalled (Hudon et al., 2008), and extend this finding to include the *type* of information recalled. Finally, this study is the first to establish evidence for an episodic memory bias toward negative information in LLD.

Together, these data contribute to the growing body of literature aiming to clarify the nosological characteristics of the aMCI/D+ by helping to identify sources of heterogeneity in aMCI. The demonstration of a cognitive profile specific to aMCI/D+ might suggest underlying neurobiological differences between aMCI, aMCI/D+ and LLD, and identification of such differences is critical for the development of personalized intervention programs for each syndrome. Future neuroimaging studies should explore this possibility, perhaps by comparing structural or functional changes in the medial temporal lobes in aMCI, aMCI/D+ and LLD.

### **Funding**

This study was supported by a research grant (#10 59 to CH) and a doctoral scholarship (to BLC) from the Alzheimer Society of Canada and a *Chercheur-boursier*, *Senior* salary award from the *Fonds de la recherche du Québec - Santé* (CH).

### **Conflict of interest**

None.

Table 1. Mean (standard deviation) sociodemographic, neuropsychiatric and neuropsychological variables.

	CONT (n = 29)	aMCI (n = 28)	aMCI/D+ (n = 19)	LLD (n = 18)	<i>F</i>	<i>p</i>
<b>Sociodemographic characteristics</b>						
Age (years)	72.3 (8.0)	74.9 (6.3)	74.1 (6.4)	69.2 (12.0)	1.938	.129
Sex (Male/Female)	7/22	15/13*	4/15	3/15	$\chi^2 = 9.941$	<b>.019</b>
Education (years)	14.0 (4.0)	13.0 (4.9)	13.3 (5.4)	14.1 (3.8)	0.323	.809
<b>General cognitive functioning and autonomy</b>						
MoCA (/30)	26.8 (2.4)	23.0 (3.4)*†	23.1 (3.4)*†	26.2 (2.3)	11.656	< <b>.001</b>
DRS total (/144)	139.0 (4.0)	132.5 (6.0)*	134.2 (7.7)*	137.1 (6.4)	6.625	< <b>.001</b>
ADCS-ADL inventory (patient version) (/68)	41.9 (3.6)	39.1 (4.4)	37.0 (4.3)	36.2 (6.3)*	3.848	<b>.014</b>
<b>Neuropsychiatric symptoms &amp; vascular risk factor</b>						
GDS (/30)	2.9 (3.2)	3.0 (1.8)	11.4 (3.1)*§†	16.8 (3.9)*§	112.947	< <b>.001</b>
Hachinski	0.8 (0.7)	1.3 (1.4)	2.1 (2.1)*	2.6 (1.7)*	5.892	<b>.001</b>
<b>Episodic memory</b>						
RL/RI mean immediate free recall (/16)	9.8 (1.7)	5.0 (2.5)*	5.8 (2.1)*†	8.4 (2.7)§	25.758	< <b>.001</b>
RL/RI mean immediate total recall (/16)	15.3 (0.8)	10.9 (3.1)*	12.8 (1.6)*§	14.4 (2.0)§	22.761	< <b>.001</b>
RL/RI delayed free recall (/16)	12.5 (2.3)	4.8 (3.7)*	6.9 (3.4)*	8.8 (3.5)*§	29.017	< <b>.001</b>
RL/RI delayed total recall (/16)	15.7 (0.6)	11.4 (3.7)*	13.5 (1.6)*§	14.6 (1.8)§	17.420	< <b>.001</b>
3-min recall ROCFT (/36)	17.3 (3.8)	11.5 (6.3)*	11.0 (6.4)*	14.1 (6.7)	6.205	<b>.001</b>
<b>Visuo-perception &amp; visuo-construction</b>						

Copy score ROCFT (/36)	32.24 (2.8)	30.1 (4.2)	28.2 (5.9)*	28.9 (6.0)	3.536	<b>.018</b>
Size-match subtest (BORB) (/30)	27.3 (2.3)	26.9 (2.4)	27.1 (2.1)	26.8 (2.5)	0.218	.883
Processing speed						
Coding subtest (WAIS-III)	56.0 (13.1)	46.5 (11.7)*	42.3 (11.5)*	48.0 (16.1)	4.851	<b>.004</b>
Language & semantic memory						
BNT (/15)	13.7 (1.1)	12.4 (1.7)*	12.4 (1.9)*	12.8 (1.3)	4.352	<b>.007</b>
Phonemic fluency (T-N-P)	36.3 (8.2)	30.8 (10.6)	27.8 (8.6)*	32.8 (9.9)	3.374	<b>.022</b>
Semantic fluency (animals)	18.0 (3.9)	13.2 (5.0)*	13.3 (3.6)*	14.9 (4.9)	6.846	<b>&lt; .001</b>
PPTT (/52)	49.6 (1.7)	48.5 (1.9)	48.8 (2.8)	48.7 (2.2)	1.434	.238
Executive functions						
Stroop D-KEFS, interference (sec)	59.4 (20.3)	85.7 (26.1)*	80.0 (24.3)*	84.1 (30.1)*	6.212	<b>.001</b>
Stroop D-KEFS, switching (sec)	74.3 (43.3)	103.0 (36.7)	109.5 (39.7)*	90.2 (34.3)	3.730	<b>.014</b>
Stroop D-KEFS, interference (errors)	1.1 (1.8)	3.4 (2.8)*	2.5 (3.7)	2.3 (3.4)	3.067	<b>.032</b>
Stroop D-KEFS, switching (errors)	1.8 (2.3)	7.6 (6.8)*	3.7 (3.1) §	2.8 (2.2)§	9.286	<b>&lt; .001</b>
Trail-making test D-KEFS, Switching (sec)	8.8 (1.3)	8.2 (2.2)	8.4 (2.0)	8.7 (2.2)	0.467	.706

Notes. MoCA = Montreal Cognitive Assessment; DRS = Dementia Rating Scale; ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living; GDS = Geriatric Depression Scale; RL/RI = *Rappel libre/rappel indicé à 16 items*; ROCFT = Rey-Osterrieth Complex Figure Test; BORB = Birmingham Object Recognition Battery; WAIS-III = Weschler Adult Intelligence Scale III; BNT = Boston Naming Test; PPTT = Pyramids and Palm Trees Test; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System. \* $p < 0.05$  compared to the control group; § $p < 0.05$  compared to the aMCI group; † $p < 0.05$  compared to the LLD group.

Table 2. Mean (standard deviation) ratings of positive, negative and neutral words in the experimental task.

	CONT (n = 29)	aMCI (n = 28)	aMCI/D+ (n = 19)	LLD (n = 18)	<i>F</i>	<i>p</i>
Positive words	7.9 (0.6)	7.9 (0.7)	8.0 (0.6)	8.0 (0.5)	0.207	.891
Neutral words	5.5 (0.5)	5.5 (0.5)	5.5 (0.8)	5.4 (0.4)	0.317	.813
Negative words	2.3 (0.6)	2.8 (0.8)	2.4 (0.7)	2.5 (0.7)	2.332	.080

Note. Valence ratings range from 1 (very negative/threatening) to 9 (very positive/pleasant).

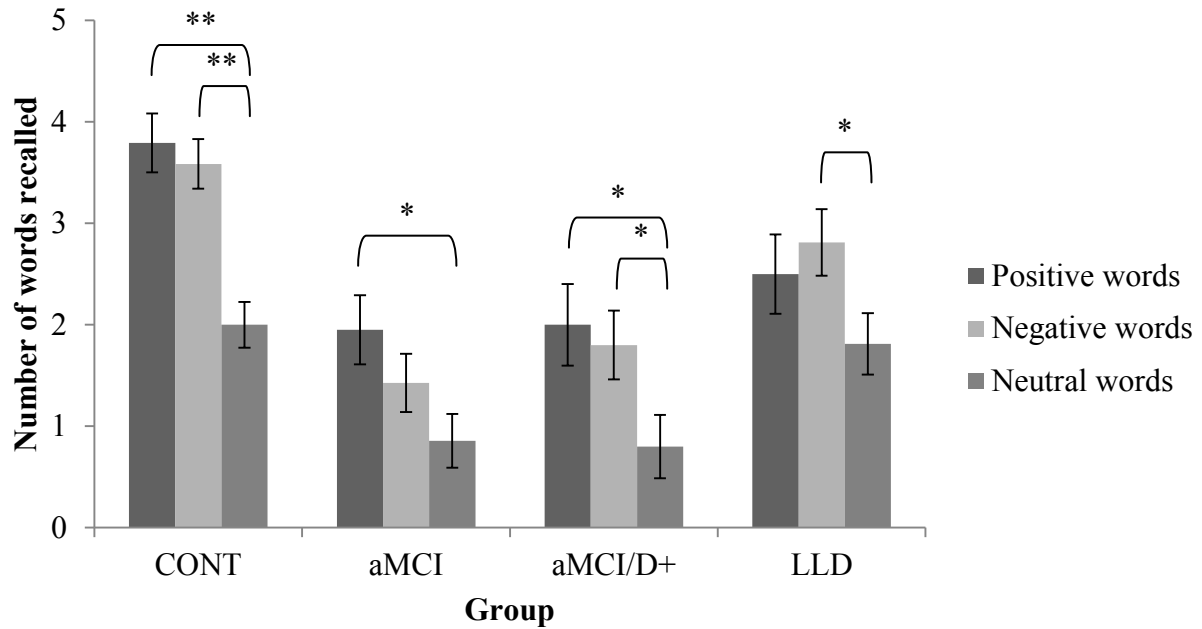


Figure 1. Mean (standard error) number of words recalled at immediate free recall by each participant group.

*Note.* \* $p < .05$ , \*\* $p < .001$



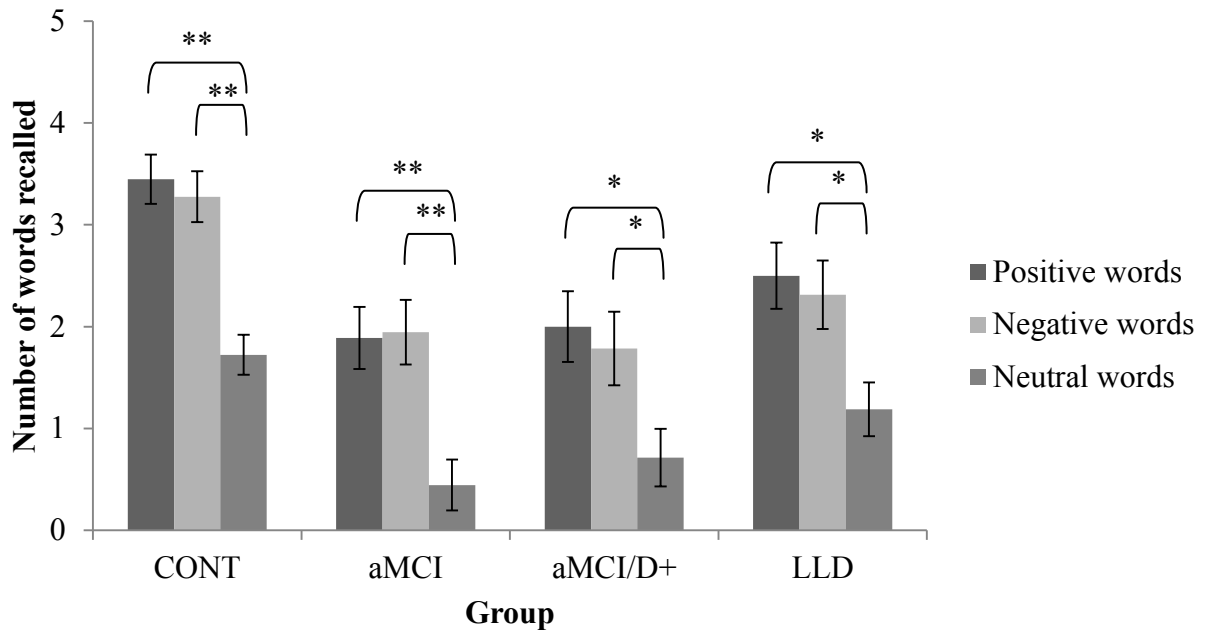


Figure 2. Mean (standard error) number of words recalled at delayed (20-minute) free recall by each participant group.

Note. \* $p < .05$ , \*\* $p < .001$ .

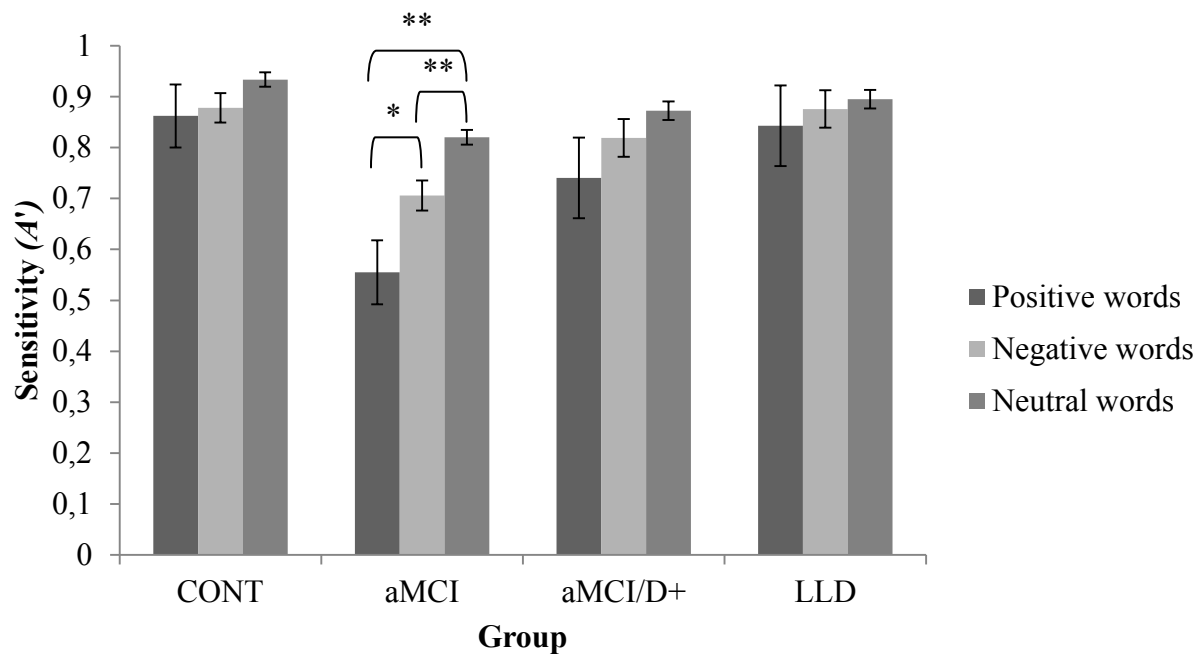


Figure 3. Mean (standard error) sensitivity ( $A'$ ) for positive, negative and neutral word lists at recognition. Higher scores reflect better sensitivity.

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

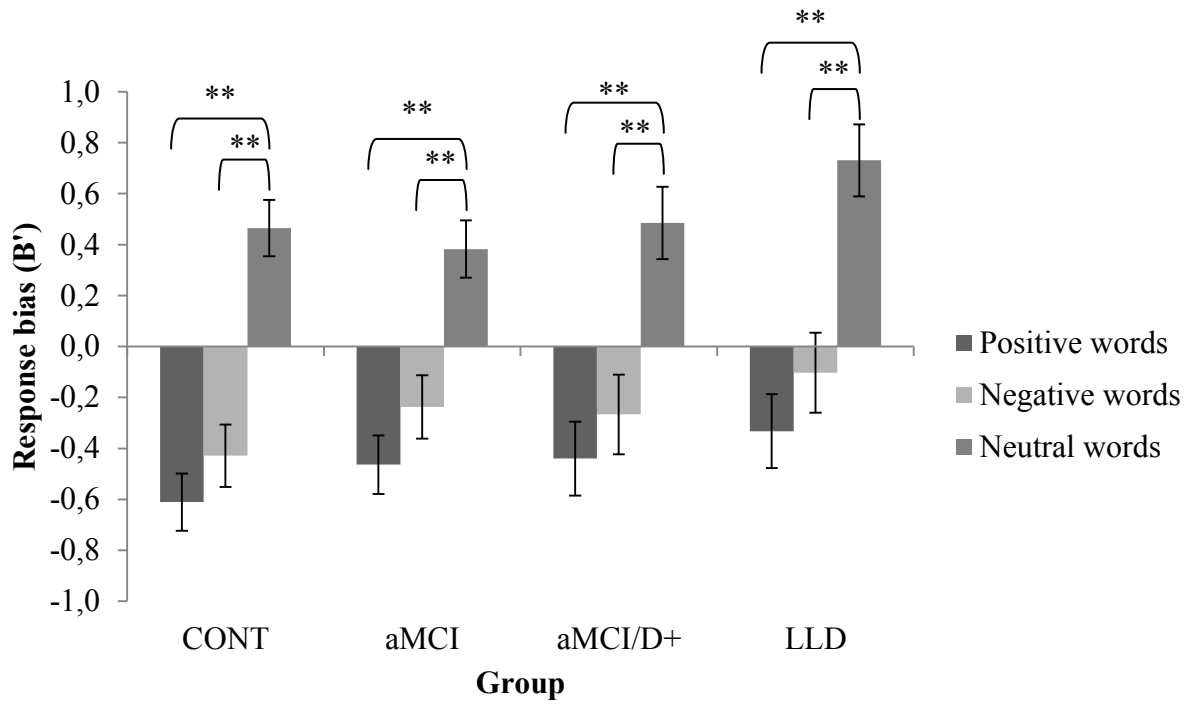


Figure 4. Mean (standard error) response bias ( $B'$ ) for positive, negative and neutral word lists at recognition. Negative values reflect liberal responding and positive values reflect conservative responding.

Note. \*\* $p < .001$ .

### Supplemental materials

Table 3. Targets and distracters used in the experimental task, along with their English translations.

Targets		Distracters	
	English translation		English translation
Positive words			
<i>confiance</i>	trust	<i>cadeau</i>	gift
<i>courage</i>	courage	<i>jouissance</i>	enjoyment
<i>bonheur</i>	happiness	<i>amitié</i>	friendship
<i>joie</i>	joy	<i>paix</i>	peace
<i>euphorie</i>	euphoria	<i>santé</i>	health
<i>victoire</i>	victory	<i>espérance</i>	hope
<i>amour</i>	love	<i>protection</i>	protection
<i>famille</i>	family	<i>rire</i>	laugh
<i>gentillesse</i>	kindness	<i>énergie</i>	energy
<i>beauté</i>	beauty	<i>succès</i>	success
<i>paradis</i>	paradise	<i>plaisir</i>	pleasure
Negative words			
<i>tristesse</i>	sadness	<i>abandon</i>	abandonment
<i>désespoir</i>	despair	<i>honte</i>	shame
<i>problème</i>	problem	<i>maladie</i>	sickness/disease
<i>regret</i>	regret	<i>suicide</i>	suicide
<i>deuil</i>	grief	<i>douleur</i>	pain/sorrow
<i>ennui</i>	boredom/trouble	<i>abus</i>	abuse
<i>meurtre</i>	murder	<i>conflit</i>	conflict

<i>agression</i>	aggression	<i>larme</i>	teardrop
<i>cancer</i>	cancer	<i>souffrance</i>	suffering
<i>blessure</i>	wound	<i>mensonge</i>	lie
<i>danger</i>	danger	<i>terreur</i>	dread
<i>enfer</i>	hell	<i>faiblesse</i>	weakness

Neutral words

<i>papier</i>	paper	<i>bocal</i>	jar
<i>baromètre</i>	barometer	<i>étagère</i>	shelf/display
<i>chemin</i>	road	<i>mèche</i>	wick
<i>craie</i>	chalk	<i>cube</i>	cube
<i>comptoir</i>	counter	<i>semaine</i>	week
<i>lacet</i>	shoelace	<i>tronc</i>	trunk
<i>cercle</i>	circle	<i>genou</i>	knee
<i>robinet</i>	tap	<i>verrou</i>	lock
<i>adresse</i>	address	<i>alphabet</i>	alphabet
<i>nombre</i>	number	<i>cadran</i>	alarm clock
<i>tiroir</i>	drawer	<i>tuile</i>	tile
<i>assiette</i>	plate	<i>système</i>	system

---

## References

- Adlam, A. L. R., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P., & Hodges, J. R. (2006). Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, *42*(5), 675-684.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Barnes, D. E., Yaffe, K., Byers, A. L., McCormick, M., Schaefer, C., & Whitmer, R. A. (2012). Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of General Psychiatry*, *69*(5), 493-498.
- Baudic, S., Tzortzis, C., Barba, G. D., & Traykov, L. (2004). Executive deficits in elderly patients with major unipolar depression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *17*(4), 195-201. doi: 10.1177/0891988704269823
- Blaney, P. H. (1986). Affect and memory - A review. *Psychological Bulletin*, *99*(2), 229-246. doi: 10.1037//0033-2909.99.2.229
- Brodsky, H., Heffernan, M., Kochan, N. A., Draper, B., Trollor, J. N., Reppermund, S., . . . Sachdev, P. S. (2013). Mild cognitive impairment in a community sample: The Sydney Memory and Ageing Study. *Alzheimers & Dementia*, *9*(3), 310-317. doi: 10.1016/j.jalz.2011.11.010
- Broomfield, N. M., Davies, R., MacMahon, K., Ali, F., & Cross, S. M. B. (2007). Further evidence of attention bias for negative information in late life depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*(3), 175-180. doi: 10.1002/gps.1655
- 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. doi: 10.1177/0891988707311032

- Brueckner, K., & Moritz, S. (2009). Emotional valence and semantic relatedness differentially influence false recognition in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and healthy elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society, 15*(2), 268-276. doi: 10.1017/s135561770909047x
- Brunet, J., Hudon, C., Macoir, J., Belleville, S., Rousseau, F., Bouchard, R. W., . . . Joubert, S. (2011). The relation between depressive symptoms and semantic memory in amnesic mild cognitive impairment and in late-life depression. *Journal of the International Neuropsychological Society, 17*(5), 865-874. doi: 10.1017/s1355617711000877
- Burt, D. B., Zembar, M. J., & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment - A metaanalysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin, 117*(2), 285-305.
- Callahan, B. L., Simard, M., Rousseau, F., Poulin, S., & Hudon, C. (2012). The effect of depressive symptoms on memory for emotional word lists in older adults at risk for developing dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society, 18*(S1). doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617712000537>
- Carstensen, L. L., & Mikels, J. A. (2005). At the intersection of emotion and cognition - Aging and the positivity effect. *Current Directions in Psychological Science, 14*(3), 117-121. doi: 10.1111/j.0963-7214.2005.00348.x
- Charles, S. T., Mather, M., & Carstensen, L. L. (2003). Aging and emotional memory: The forgettable nature of negative images for older adults. *Journal of Experimental Psychology-General, 132*(2), 310-324.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Culang, M. E., Sneed, J. R., Keilp, J. G., Rutherford, B. R., Pelton, G. H., Devanand, D. P., & Roose, S. P. (2009). Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 17*(10), 881-888. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181b4bf4a

- Debruyne, H., Van Buggenhout, M., Le Bastard, N., Aries, M., Audenaert, K., De Deyn, P. 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*(6), 556-562. doi: 10.1002/gps.2154
- Dehon, H., Laroi, F., & Van der Linden, M. (2010). Affective valence influences participant's susceptibility to false memories and illusory recollection. *Emotion, 10*(5), 627-639. doi: 10.1037/a0019595
- 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. doi: 10.1017/s003329170600955x
- Donaldson, W. (1996). The role of decision processes in remembering and knowing. *Memory & Cognition, 24*(4), 523-533.
- Dudley, R., O'Brien, J., Barnett, N., McGuckin, L., & Britton, P. (2002). Distinguishing depression from dementia in later life: a pilot study employing the Emotional Stroop task. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 17*(1), 48-53.
- Fischer, H., MacDonald, S., Rieckmann, A., Svärd, J., Gavazzeni, J., & Bäckmann, L. (2010, April 15, 2010). *Do age and emotionality influence rate of forgetting and its neural basis in adulthood and aging?* Paper presented at the 13th Biennial Cognitive Aging Conference, Atlanta, GA.
- Fossati, P., Coyette, F., Ergis, A. M., & Allilaire, J. F. (2002). Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *Journal of Affective Disorders, 68*(2-3), 261-271. doi: Pii s0165-0327(00)00362-110.1016/s0165-0327(00)00362-1
- Fossati, P., Harvey, P. O., Le Bastard, G., Ergis, A. M., Jouvent, R., & Allilaire, J. F. (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatric Research, 38*(2), 137-144. doi: 10.1016/j.jpsychires.2003.08.002



- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . Int Psychogeriatric Assoc Expert, C. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, *367*, 1262-1270.
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., . . . Rocca, W. A. (2008). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging - Population-based study. *Archives of General Psychiatry*, *65*(10), 1193-1198. doi: 10.1001/archpsyc.65.10.1193
- Harmer, C. (2013). Emotional Processing and Antidepressant Action. In P. J. Cowen, T. Sharp & J. Y. F. Lau (Eds.), *Behavioral Neurobiology of Depression and Its Treatment* (Vol. 14, pp. 209-222): Springer Berlin Heidelberg.
- Herrmann, L. L., Goodwin, G. M., & Ebmeier, K. P. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological Medicine*, *37*(12), 1693-1702. doi: 10.1017/s0033291707001134
- Howell, G. T., & Lacroix, G. L. (2012). Decomposing interactions using GLM in combination with the COMPARE, LMATRIX and MMATRIX subcommands in SPSS. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*, *8*(1), 1-22.
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, *20*(4), 710-723. doi: 10.1017/s1041610208007114
- Hughes, T. F., Snitz, B. E., & Ganguli, M. (2011). Should mild cognitive impairment be subtyped? *Current Opinion in Psychiatry*, *24*(3), 237-242. doi: 10.1097/YCO.0b013e328344696b
- Johnson, L. A., Mauer, C., Jahn, D., Song, M., Wyshywaniuk, L., Hall, J. R., . . . O'Bryant, S. E. (2012). Cognitive differences among depressed and non-depressed MCI participants: a project FRONTIER study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. doi: 10.1002/gps.3835
- Kensinger, E. A. (2004). Remembering emotional experiences: The contribution of valence and arousal. *Reviews in the Neurosciences*, *15*(4), 241-251.

- Kensinger, E. A., Brierley, B., Medford, N., Growdon, J. H., & Corkin, S. (2002). Effects of normal aging and Alzheimer's disease on emotional memory. *Emotion, 2*(2), 118-134. doi: 10.1037//1528-3542.2.2.118
- LaBar, K. S., & Phelps, E. A. (1998). Arousal-mediated memory consolidation: Role of the medial temporal lobe in humans. *Psychological Science, 9*(6), 490-493. doi: 10.1111/1467-9280.00090
- Lee, G. J., Lu, P. H., Hua, X., Lee, S., Wu, S., Ken, N., . . . Alzheimer's Dis, N. (2012). Depressive symptoms in mild cognitive impairment predict greater atrophy in Alzheimer's disease-related regions. *Biological Psychiatry, 71*(9), 814-821. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.024
- Li, G., Wang, L. Y., Shofer, J. B., Thompson, M. L., Peskind, E. R., McCormick, W., . . . Larson, E. B. (2011). Temporal relationship between depression and dementia findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Archives of General Psychiatry, 68*(9), 970-977.
- Mah, L., & Pollock, B. G. (2010). Emotional processing deficits in late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 18*(7), 652-656. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d6b762
- Marreca, S., Martins, J., Mendonça, A., & Guerreiro, M. (2006). Emotional memory in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia, 2*, S295-S296. doi: 10.1016/j.jalz.2006.05.1043
- Mather, M., & Carstensen, L. L. (2005). Aging and motivated cognition: the positivity effect in attention and memory. *Trends in Cognitive Sciences, 9*(10), 496-502. doi: 10.1016/j.tics.2005.08.005
- Mather, M., & Knight, M. (2005). Goal-directed memory: The role of cognitive control in older adults' emotional memory. *Psychology and Aging, 20*(4), 554-570. doi: 10.1037/0882-7974.20.4.554
- Matt, G. E., Vazquez, C., & Campbell, W. K. (1992). Mood-congruent recall of affectively toned stimuli - A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review, 12*(2), 227-255.

- 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), 1290-1293.
- Morin, J.-F., Mouiha, A., Pietrantonio, S., Duchesne, S., & Hudon, C. (2012). Structural neuroimaging of concomitant depressive symptoms in amnesic mild cognitive impairment: a pilot study. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, *2*(1), 573-588. doi: 10.1159/000345234
- Moritz, S., Glascher, J., & Brassens, S. (2005). Investigation of mood-congruent false and true memory recognition in depression. *Depression and Anxiety*, *21*(1), 9-17. doi: 10.1002/da.20054
- Nieuwenhuis-Mark, R. E., Schalk, K., & de Graaf, N. (2009). Free recall and learning of emotional word lists in very elderly people with and without dementia. *American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias*, *24*(2), 155-162. doi: 10.1177/1533317508330561
- Ottawa University. (2006). OMNILEX Database. from <http://www.omnilex.uottawa.ca/scrQueryDatabase.asp>
- 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. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.530
- Parra, M. A., Pattan, V., Wong, D., Beaglehole, A., Lonie, J., Wan, H. I., . . . Lawrie, S. M. (2013). Medial temporal lobe function during emotional memory in early Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy ageing: an fMRI study. *BMC Psychiatry*, *13*(76). doi: 10.1186/1471-244X-13-76
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease - A critical review. *Brain*, *122*, 383-404.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183-194.

- Richard, E., Reitz, C., Honig, L. H., Schupf, N., Tang, M. X., Manly, J. J., . . . Luchsinger, J. A. (2013). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurology*, *70*(3), 383-389. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.603
- Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Appleby, B. S., Oh, E. S., Geda, Y. E., & Lyketsos, C. G. (2013). The association of neuropsychiatric symptoms in mci with incident dementia and Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *21*(7), 685-695. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.006
- Schupp, H. T., Ohman, A., Junghofer, M., Weike, A. I., Stockburger, J., & Hamm, A. O. (2004). The facilitated processing of threatening faces: An ERP analysis. *Emotion*, *4*(2), 189-200. doi: 10.1037/1528-3542.4.2.189
- Sharot, T., & Phelps, E. A. (2004). How arousal modulates memory: Disentangling the effects of attention and retention. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, *4*(3), 294-306. doi: 10.3758/cabn.4.3.294
- Son, G. R., Therrien, B., & Whall, A. (2002). Implicit memory and familiarity among elders with dementia. *Journal of Nursing Scholarship*, *34*(3), 263-267. doi: 10.1111/j.1547-5069.2002.00263.x
- Steffens, D. C. (2012). Depressive symptoms and mild cognitive impairment in the elderly: An ominous combination. *Biological Psychiatry*, *71*(9), 762-764. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.02.002
- Taler, V., & Phillips, N. A. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A comparative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(5), 501-556.
- Wang, P., Li, J., Li, H., Li, B., Jiang, Y., Bao, F., & Zhang, S. (2013). Is emotional memory enhancement preserved in amnesic mild cognitive impairment? Evidence from separating recollection and familiarity. *Neuropsychology* *27*(6), 691-701. doi: 10.1037/a0033973

- Werheid, K., Gruno, M., Kathmann, N., Fischer, H., Almkvist, O., & Winblad, B. (2010). Biased recognition of positive faces in aging and amnesic mild cognitive impairment. *Psychology and Aging, 25*(1), 1-15. doi: 10.1037/a0018358
- Wright, R. M., Roumani, Y. F., Boudreau, R., Newman, A. B., Ruby, C. M., Studenski, S. A., . . . Body Composition, S. (2009). Effect of central nervous system medication use on decline in cognition in community-dwelling older adults: Findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society, 57*(2), 243-250. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02127.x
- Yeh, Z. T., & Hua, M. S. (2009). Effects of depressive disorder on false memory for emotional information. *Depression and Anxiety, 26*(5), 456-463. doi: 10.1002/da.20453
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale - A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research, 17*(1), 37-49.
- Zahodne, L. B., & Tremont, G. (2013). Unique effects of apathy and depression signs on cognition and function in amnesic mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 28*(1), 50-56. doi: 10.1002/gps.3789



**Chapitre III : Les symptômes dépressifs modifient l'impact de la valence et de l'intensité sur les performances mnésiques d'individus à risque de développer la maladie d'Alzheimer**

## Résumé

De plus en plus d'études s'intéressent aux similitudes et différences entre le trouble cognitif léger amnésique (TCLa) et la dépression gériatrique (DEP). Cependant, très peu de travaux ont été effectués auprès d'individus présentant en comorbidité un TCLa et des symptômes dépressifs (TCLa/D+) afin de vérifier comment ce syndrome se compare au TCLa et à la DEP. La présente étude utilise des stimuli émotionnels pour comparer les performances en mémoire épisodique de 21 participants TCLa, 20 TCLa/D+, 18 DEP et 22 personnes âgées saines (CONT). Lors d'une phase d'encodage implicite, tous les participants ont évalué la valence (positive, négative et neutre) et l'intensité émotionnelle de 30 images tirées du *International Affective Picture System*. Le rappel libre a été testé immédiatement, 20 minutes plus tard et une semaine plus tard. L'association entre les cotes de valence et d'intensité, d'une part, et la probabilité de rappel, d'autre part, a été estimée à l'aide de régressions logistiques. À toutes les phases de rappel, les images positives et négatives ont été plus fortement associées au rappel que les images neutres dans les groupes TCLa et CONT. Les images négatives ont été plus fortement associées au rappel que les images neutres dans le groupe TCLa/D+, une semaine plus tard. La valence n'était pas associée au rappel dans le groupe DEP. L'intensité a été positivement associée au rappel d'images positives dans les groupes TCLa et CONT, et au rappel d'images négatives dans les groupes TCLa/D+ et DEP. En somme, les résultats de la présente étude appuient des recherches antérieures suggérant que le profil cognitif du groupe TCLa/D+ se distingue de celui des groupes TCLa et DEP. Les études futures devraient systématiquement considérer la présence de symptômes dépressifs chez les personnes à risque de développer une démence.



Picture this: Depressive symptoms alter the impact of valence and arousal on memory performance in individuals at risk for Alzheimer's disease

Brandy L. Callahan<sup>1,2</sup>, Robert Jr. Laforce<sup>3</sup>, Michel Dugas<sup>4</sup>, Carol Hudon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> École de psychologie, Université Laval, Québec (QC), Canada

<sup>2</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec (QC),  
Canada

<sup>3</sup> Clinique interdisciplinaire de la mémoire du CHU de Québec, Québec (QC), Canada

<sup>4</sup> Département de gériatrie du CHU de Québec, Québec (QC), Canada

**Corresponding author:** Carol Hudon, Ph.D., Université Laval, École de psychologie, Québec (QC) G1V 0A6, Canada. Tel.: +1 418 663 5741 ext. 4779; Fax: +1 418 663 5871; e-mail: [carol.hudon@psy.ulaval.ca](mailto:carol.hudon@psy.ulaval.ca)

Article en voie d'être soumis à la revue *Journal of the International Neuropsychological Society*.

## Abstract

**Objective:** Recent studies in amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and late-life depression (LLD) have examined the similarities and differences between these syndromes. However, few authors have investigated how the cognitive profile of comorbid aMCI and depressive symptoms (aMCI/D+) may compare to that of aMCI or LLD. The present study uses emotional stimuli to assess and compare episodic memory in aMCI, aMCI/D+ and LLD.

**Method:** Twenty-one aMCI, 20 aMCI/D+, 18 LLD and 22 healthy elderly controls (CONT) rated the valence (positive, negative or neutral) and intensity of 30 pictures from the International Affective Picture System, without being told that their memory for the pictures would later be tested. Recall was tested immediately, 20 minutes later and one week later. The association between participants' ratings and likelihood of subsequent recall was estimated using logistic regressions.

**Results:** At all time points, emotionally positive and negative pictures were more strongly associated with recall than neutral pictures in CONT and aMCI participants. Negative images were most likely to be recalled by aMCI/D+ participants after a one-week delay. Valence was not associated with recall performance in the LLD group. Intensity predicted recall for positive images in the CONT group and predicted recall of negative pictures in the aMCI/D+ and LLD groups.

**Conclusions:** The present findings support previous research suggesting that the neuropsychological profile of aMCI/D+ is different than that of aMCI and LLD. Future studies aiming at early identification of dementia should consider the presence of depressive symptoms in at-risk individuals.

## Introduction

Amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and late-life depression (LLD) are both known to significantly increase the risk of developing dementia (Gauthier et al., 2006; Ownby, Crocco, Acevedo, John, & Loewenstein, 2006). A panel of researchers at a National Institute of Mental Health conference specifically recommended that current studies focus on clarifying the relationship between these two syndromes, particularly focusing on “whether mood symptoms might be included in diagnostic criteria sets (e.g., MCI and mood disorder), act as a modifier (e.g., MCI with depression), be excluded from the MCI diagnosis, or be seen as 1 of 2 distinct but not mutually exclusive diagnoses (e.g., MCI and major or minor depression)” (Steffens et al., 2006, p. 134).

To help answer these questions, certain studies have focused on systematically comparing the neuropsychological profiles of both patient groups, particularly in terms of memory impairments, as this is the typical overlapping feature in both disorders. Dierckx’s group (2007) was among the first to specifically investigate how cognitive measures can be used to differentiate aMCI from LLD (although many previous studies had conducted similar work attempting to differentiate LLD from dementia, e.g., Foldi, Brickman, Schaefer, & Knutelska, 2003; Swainson et al., 2001; Wright & Persad, 2007). Using neuropsychological tests, Dierckx et al. found that cued recall was useful in distinguishing aMCI from LLD with 72% diagnostic accuracy, likely because cues help in minimizing the retrieval deficits often present in LLD (Crocco, Castro, & Loewenstein, 2010). More recently, Mah and colleagues (2012) compared emotion perception in aMCI and LLD and reported that these syndromes may be differentiated on the basis of their behavioral and neural responses to emotional stimuli, possibly explained by neuroanatomical differences between groups. In contrast to these results, one study reported comparable cognitive patterns in aMCI and LLD and were unable to pinpoint any specific neuropsychological differences between them (Zihl, Reppermund, Thum, & Unger, 2010).

These previous studies are a major step forward in understanding how aMCI and LLD relate to each other, and have contributed to increase our understanding of each syndrome’s semiological characteristics. However, many studies that have taken a neuropsychological perspective on this issue have focused on *comparing* either aMCI and

LLD, or dementia and LLD, in an attempt to disentangle their cognitive features. But what about when aMCI patients exhibit *comorbid* depressive symptoms, as is the case in up to half of patients (Lopez, Becker, & Sweet, 2005)? Only very recently have studies begun to examine how the cognitive profile of comorbid aMCI and depressive symptoms (aMCI/D+) relates to that of aMCI and LLD separately. This question bears considerable importance. Indeed, different cognitive profiles would imply the existence of distinct neuropathological manifestations; preliminary results from a recent neuroimaging study indeed suggest different patterns of brain atrophy in aMCI, aMCI/D+ and LLD samples (Morin, Mouiha, Pietrantonio, Duchesne, & Hudon, 2012). Furthermore, converging evidence obtained through longitudinal research indicates that the rate of conversion to dementia is significantly higher in aMCI/D+ than in aMCI (Modrego & Ferrandez, 2004; Richard et al., 2013; Steffens, 2012).

Interestingly, studies that have examined participants with aMCI/D+ have uncovered a cognitive profile in these individuals that is not simply the sum of that of aMCI and LLD. Rather, aMCI/D+ individuals appear to present combined cognitive features of aMCI and LLD on some measures, whereas on others they may present features that are distinct. For instance, aMCI/D+ has been associated with greater executive dysfunction than aMCI (Hudon, Belleville, & Gauthier, 2008; Lee et al., 2012; Zahodne & Tremont, 2013). Similarly, it has been shown that performance on measures of semantic memory is impaired in aMCI/D+ participants, but not in those with aMCI or LLD (Brunet et al., 2011; Callahan et al., 2012). On tests of episodic memory, participants with aMCI/D+ have been shown to obtain higher cued recall scores than those with aMCI (Hudon et al., 2008) but lower scores than are typically observed in LLD (Herrmann, Goodwin, & Ebmeier, 2007). However, not all studies have found differences in memory performance between aMCI/D+ and aMCI samples, particularly on measures of free recall (Callahan, Simard, Rousseau, Poulin, & Hudon, 2012; Hudon et al., 2008). It is necessary to further clarify the circumstances under which memory is differentially affected in these groups.

On nosological grounds, it is of great importance to continue to clarify the similarities and differences between the cognitive profiles of aMCI, aMCI/D+ and LLD individuals in order to identify those groups which are clinically homogeneous (Hughes,

Snitz, & Ganguli, 2011). One way to do this is using emotionally-valenced information, as individuals with aMCI and LLD tend to exhibit different types of cognitive biases when processing emotional information. On one hand, aMCI patients tend to remember more positive than negative (Marreneca, Martins, Mendonça, & Guerreiro, 2006; Werheid et al., 2010, experiment 3) or neutral (Brueckner & Moritz, 2009; Callahan, Simard, et al., 2012; Nieuwenhuis-Mark, Schalk, & de Graaf, 2009; Wang et al., 2013) items on memory tests involving emotional stimuli. On the other hand, depressed adults tend to exhibit a robust cognitive bias towards negative compared to positive and neutral items (Burt, Zembar, & Niederehe, 1995; Matt, Vazquez, & Campbell, 1992), but this effect has been shown less consistently in LLD. Some studies with elderly depressed patients have shown that more attention is paid to negative than positive or neutral information (Broomfield, Davies, MacMahon, Ali, & Cross, 2007; Dudley, O'Brien, Barnett, McGuckin, & Britton, 2002), but some authors have found no cognitive preference for negative items over other types of stimuli (Mah & Pollock, 2010). Our group has carried out the only study specifically aimed at comparing cognitive performance of aMCI, aMCI/D+ and LLD participants on tasks involving emotional word stimuli (Callahan, Simard, et al., 2012). Results from this study suggest that each of these three groups does indeed present distinct recall patterns on this type of test: aMCI subjects displayed better recall for positive words only, LLD subjects displayed better recall for negative words only, and aMCI/D+ subjects displayed better recall for both positive *and* negative words compared to neutral words. However, it is unknown whether these results extend to other types of emotional material, or whether variables such as emotional intensity (also often referred to as salience, or arousal) play a role in determining cognitive biases in aMCI, aMCI/D+ and LLD individuals.

The goal of this study was to better characterise the cognitive profile of individuals with aMCI/D+ by comparing their episodic memory performance for emotional pictures to individuals with aMCI, LLD and healthy controls (CONT). We aimed to extend the findings of our previous study (Callahan, Simard, et al., 2012) and include a measure of emotional intensity, because this variable may modulate the effect of valence on memory performance, especially for items whose valence is mood-congruent (Moritz, Voigt, Arzola, & Otte, 2008). First, it was hypothesized that all patient groups would show decreased memory performance at immediate, delayed and one-week free recall compared to CONT

subjects. Second, relative to neutral images, we expected that images perceived as positive or negative would be more likely to be remembered by CONT participants. Participants with aMCI would be more likely to remember positive images, while LLD patients would be more likely to remember negative images. It was hypothesized that both positive and negative items would be associated with memory performance in the aMCI/D+ group, consistent with our prior work. Finally, it was hypothesized that intensity ratings would be associated with recall for positive images in aMCI and CONT groups, and with recall for negative images in aMCI/D+ and LLD. These group-specific emotional biases were expected to hold true at all time points (immediate, delayed and one-week recall).

## **Materials and methods**

### *Participants*

Fifty-nine patients diagnosed with either aMCI (n = 42) or LLD (n = 17) were referred to this study by physicians in Quebec City. Participants with aMCI were identified using Petersen's (2004) criteria, and cognitive deficits included episodic memory impairment in all cases. Participants with LLD met DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) criteria for major depressive disorder. Twenty-two healthy, age- and education-matched elderly adults (CONT) were also recruited through community advertisements, or were family members of aMCI or LLD patients.

All participants were 55 years of age or older, and all provided a comprehensive medical and psychiatric history. None had a history of neurological disease, traumatic brain injury, stroke, psychiatric illness (other than depression), substance abuse, general anesthesia, intracranial surgery or oncologic treatment in the past 6 months, or untreated metabolic conditions or uncorrected visual/auditory impairments. Participants provided written informed consent after having received a complete description of the study. The research protocol was approved by the Research Ethics Board of the Institut universitaire en santé mentale de Québec.

To identify aMCI/D+ participants, Geriatric Depression Scale (GDS; Yesavage et al., 1983) scores were used. Individuals with aMCI and a GDS score of 8 or higher were classified as aMCI/D+, as this cut-off has been shown to be the most sensitive and specific for detecting depression in older individuals with MCI (Debruyne et al., 2009). Those

participants with a GDS score below 7 were classified as non-depressed aMCI. In order to emphasize between-group differences regarding depressive symptoms, aMCI participants with a GDS score of 7 were excluded ( $n = 1$ ). It should be noted that in the present study depression in aMCI/D+ participants was subclinical (i.e., did not meet DSM-IV-TR mood disorder criteria). As for LLD participants, they all scored above the standard GDS cut-off score of 11 (Yesavage et al., 1983). The final sample was composed of 21 aMCI, 20 aMCI/D+, 17 LLD and 22 CONT subjects.

### *Materials*

All participants were screened using a comprehensive battery of clinical and neuropsychological tests (see Table 1). General cognitive functioning was assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine et al., 2005) and the Dementia Rating Scale 2 (DRS-2; Jurica, Leittan, & Mattis, 2001). Depressive symptoms were evaluated using the GDS (Yesavage et al., 1983), and vascular risk factors were estimated using Hachinski's scale (Hachinski et al., 1975). The *Rappel libre/Rappel indicé à 16 items* (RL/RI-16; Van der Linden, 2004), a French-language test very similar to the Free and Cued Selective Reminding Test (Grober, Buschke, Crystal, Bang, & Dresner, 1988), was used to assess episodic memory along with the 3-minute recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT; Rey, 1941). Visuo-perception and visuo-construction abilities were assessed using the ROCFT copy score, the clock drawing (11h10), and the size-match subtest of the Birmingham Object Recognition Battery (BORB; Riddoch & Humphreys, 1993). The 15-item Boston Naming test (BNT; Mack, Freed, Williams, & Henderson, 1992), phonemic (T, N, P) and semantic (animals) fluency tasks (Consortium des Universités de Montréal et McGill, 1996) and the Pyramids and Palm Trees Test (PPTT; Howard & Patterson, 1992) served to assess language and semantic memory skills. Information processing speed and executive functioning were evaluated using the Stroop subtest of the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS; Delis, Kaplan, & Kramer, 2001).

Participants were then administered the experimental task, which was computerized using E-Prime 2.0 software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). Thirty images were selected from the International Affective Picture System (IAPS; Lang, Bradley, & Cuthbert, 2005). Ten images were positive (e.g., a cake), 10 were negative (e.g., a

cemetery) and 10 were neutral (e.g., a truck). Images were selected as “positive” if their mean valence rating was above 6 (mean = 6.99, SD = 0.65) on the 1 (very negative) to 9 (very positive) rating scale described in the affective ratings normative manual (Lang et al., 2005). Negative images were chosen if their mean valence rating was below 4 (mean = 2.53, SD = 0.64), and neutral images were chosen if their mean valence rating was between 4 and 6 (mean = 4.84, SD = 0.18). Valence ratings of each category were significantly different from each other,  $F(2,29) = 172.97, p < .001$ . Positive (mean = 4.72, SD = 0.97) and negative (mean = 5.05, SD = 0.87) images did not differ in their normative arousal rating on the 1 (low arousal) to 9 (high arousal) rating scale described in the manual (Lang et al., 2005),  $p > .05$ . However both had higher arousal ratings than neutral images (mean = 3.02, SD = 0.61), both  $p < .001$ .

Because certain participants may have found some of the negative images disturbing to view, four intensely arousing negative images were pre-visualized by all participants who were told they could withdraw from the study at that point if they did not wish to continue. These images were selected in addition to the study sample, and were representative of the negative target stimuli. These practice trials also served to familiarize participants with the study procedure. One aMCI individual opted to discontinue after viewing the practice images and was thus not included in the final participant sample.

### *Procedure*

During the study trial, participants were shown the thirty target images one by one in the center of the screen, in random order, and first asked to describe their content. These responses were recorded verbatim by the experimenter, and served to verify what each participant thought was being represented in each picture. Participants were then asked to decide, on a scale from 1 to 9, the extent to which they thought each image was negative/threatening (1) or positive/pleasant (9). Lastly, they were asked to assess, on a scale from 1 (not at all) to 9 (extremely), the intensity of the emotional response elicited by each image. There was no time limit to answer each question, but response time was recorded in order to control for its effect on subsequent recall. Participants were not told their memory for these items would later be tested, because implicit encoding has been shown to lead to better memory performance in older adults with cognitive impairment (Son, Therrien, & Whall, 2002). Immediately following the study phase, participants were



asked to count upwards by 2, beginning at 20, for one minute. They were then asked to orally recall as many of the studied images as possible for two minutes; these were recorded by the experimenter. They were specifically asked to recall only images from the study trial, not those from practice. After a 20-minute delay, during which non-verbal neuropsychological tasks were administered as part of the clinical battery, participants were again asked to recall as many images as possible for two minutes. Because there is evidence to suggest that emotional enhancement may increase over time (e.g., Pierce & Kensinger, 2011), free recall was repeated following a one-week delay in 72 participants (3 aMCI, 1 aMCI/D+, 2 LLD and 2 CONT were unavailable for repeat testing). In order for an image to be counted as “recalled,” the participant had to provide a descriptive label that was sufficiently similar to the one provided during encoding that the experimenter was able to identify it. In the rare cases where it was unclear what item the participant was referring to (e.g., “there was a girl”), the examiner prompted for a more detailed answer (“Please be more specific”).

#### *Statistical analyses*

Sociodemographic and clinical variables were analysed using one-way ANOVAs with Bonferroni correction for multiple comparisons. A Pearson chi-square test was performed to compare participants’ sex distribution.

Three separate one-way ANOVAs with Bonferroni corrections were calculated to examine group differences in total number of words recalled at immediate, delayed and one-week free recall. Next, to verify whether participants’ Valence ratings were associated with subsequent free recall, each image was considered as an independent observation associated with a Valence rating (ranging from 1 = very negative, to 9 = very positive) and with a Recall score (0 = not recalled, 1 = recalled). Dummy variables were created for valence ratings 1 through 4 and 6 through 9, with Valence=5 serving as the reference variable. These dummies were entered into three separate binary logistic regressions for each group, in which the dependent variables were Recall scores at immediate, delayed and one-week free recall. Intensity rating (1 to 9) was also entered as a linear covariate in each regression model.

Next, in order to test the prediction that Intensity ratings will be associated with recall for positive images in aMCI and CONT groups but associated with recall for

negative images in aMCI/D+ and LLD groups, three binary logistic regressions were performed for positive images (i.e., rated > 5 at encoding) and repeated for negative images (i.e., rated < 5 at encoding) for each group. In each model, the dependent variables were Recall scores at immediate, delayed and one-week free recall, and the predictor was Intensity rating.

For each regression model, odds ratios with 95% confidence intervals were calculated as estimates of the influence of Valence and Intensity ratings on subsequent recall at immediate, delayed, and one-week recall. In this case, odds ratios refer to the likelihood of recalling an item depending on the ratings assigned to that item at encoding. Because all groups spent a comparable amount of time looking at each image during encoding ( $p > .05$  for each image), response time was not entered as a covariate in the models.

All statistical analyses were performed using SPSS v.20.0 software for Windows. Statistical significance thresholds were set at  $p < .05$ .

## **Results**

### *Participant characteristics*

As indicated in Table 1, groups were matched on age, sex and education. The aMCI/D+ and LLD groups had lower general cognitive functioning than the CONT group, and reported more depressive symptoms than both the CONT and aMCI groups. The LLD group also endorsed more depressive symptoms than aMCI/D+ participants, and presented higher vascular risk factors than the other three groups. Consistent with diagnostic criteria, aMCI and aMCI/D+ participants scored lower than CONT subjects on all episodic memory measures; the LLD group only differed from CONT subjects on free recall trials of the verbal episodic memory test. In addition, the aMCI group presented longer latencies on an inhibition/switching task compared to CONT subjects. The aMCI/D+ group obtained lower scores than the aMCI group on the clock-drawing test. All groups performed similarly on measures of information processing speed, language and inhibition errors.

### *IAPS task*

As illustrated in Figure 1, a main effect of Group was present at immediate free recall,  $F(3, 80) = 7.97, p < .001$ , delayed free recall,  $F(3, 80) = 12.08, p < .001$ , and one-

week free recall  $F(3, 72) = 9.46, p < .001$ . At all time points, aMCI, aMCI/D+ and LLD subjects recalled fewer images than CONT subjects. Performance did not differ between patient groups (all  $p > .05$ ).

Odds ratios and confidence intervals for Valence are presented in Table 2. At immediate recall, Valence ratings of 1, 2 and 9 were two to three times as likely to be recalled relative to a Valence rating of 5 in the CONT group. In the aMCI group, images given Valence ratings of 2 and 8 were more than twice as likely to be remembered. No Valence ratings were significantly associated with immediate recall in the aMCI/D+ or LLD groups.

At delayed recall, Valence ratings of 1, 2 and 9 were once again associated with three- to four-fold increased likelihood of subsequent recall in the CONT group. In the aMCI group, Valence ratings of 2 and 8 were more than twice as likely to be associated with delayed recall. No Valence ratings were significantly associated with delayed recall in the aMCI/D+ or LLD groups.

One week following the test day, images with Valence ratings of 2, 4 and 9 were two to three times as likely to be recalled by the CONT group as images with a Valence rating of 5. In the aMCI group, Valence ratings of 1, 2, 8 and 9 were all associated with more than a two-fold increased likelihood of subsequent recall. In the aMCI/D+ group, Valence ratings of 2 and 3 both increased recall likelihood more than threefold. No Valence predictors were associated with recall in the LLD group.

Odds ratios and confidence intervals for Intensity are presented in Table 3. At immediate recall, Intensity was a significant predictor of recall of positive images in the CONT group only. For negative images, Intensity was a significant predictor of recall in the aMCI/D+ group only. At delayed recall, Intensity was a significant predictor of memory for positive images in the CONT group only. For negative images, Intensity was a significant predictor of delayed recall in the aMCI/D+ and LLD groups. At one-week recall, Intensity was negatively associated with memory for positive images in the aMCI group only. For negative images, Intensity was a significant predictor of recall in the LLD only.

## **Discussion**

The present study contributes to characterizing the cognitive features of individuals with aMCI, aMCI/D+ and LLD, by comparing their episodic memory performance to that of CONT subjects on a test using emotional pictures. The relationship between valence and intensity ratings and picture recall at immediate, delayed and one-week free recall was also examined in each group.

First, results revealed that all patient groups showed decreased overall memory performance relative to CONT subjects at immediate, delayed and one-week free recall. This was in accordance with hypotheses, as well as with documented memory deficits in aMCI (Belleville, Sylvain-Roy, de Boysson, & Menard, 2008), aMCI/D+ (Bruce et al., 2008; Dierckx et al., 2007; Hudon et al., 2008; but see Johnson et al., 2013) and LLD patients (Herrmann et al., 2007). The fact that aMCI and aMCI/D+ participants obtained similar free recall scores is in line with two previous studies (Callahan, Simard, et al., 2012; Hudon et al., 2008). One study reported worse free recall performance in depressed than non-depressed patients with MCI (Johnson et al., 2012), but results from that study may be confounded by the inclusion of non-amnesic patients in the sample.

Second, the results of this study pointed to between-group differences in the relationship between valence, intensity and episodic memory performance. Namely, an association between positive and negative emotional valence and memory performance was apparent in the aMCI and CONT groups, while an association between negative valence and recall was only present at one-week recall in the aMCI/D+ group. No association between valence and memory performance was present in the LLD group. Furthermore, emotional intensity was inversely related to recall of positive images only in aMCI participants, while in aMCI/D+ and LLD subjects this variable was positively associated with recall of negative images only. Previous studies have already shown that aMCI/D+ patients distinguish themselves from those with aMCI and LLD on measures of semantic memory (Brunet et al., 2011; Callahan, Joubert, et al., 2012) and from those with aMCI on tests of executive functioning and cued recall (Hudon et al., 2008). Here, we provide further evidence that the cognitive profile in aMCI/D+ individuals is not simply the sum of that of aMCI and LLD, by showing that participants within each group presented different patterns of associations between valence, intensity and recall. Considering that behavior is an indicator of brain vulnerability, results from this study add to those of previous work

(Brunet et al., 2011; Callahan, Joubert, et al., 2012; Callahan, Simard, et al., 2012; Morin et al., 2012) to imply the likely existence of distinct neurobiological or neurofunctional manifestations in aMCI, aMCI/D+ and LLD. However, systematic comparisons of these three groups using neuroimaging techniques in adequate samples are essential to further elucidate this issue.

It is interesting to note that, despite very low memory scores in the aMCI group after a one-week delay, the strong effect of emotional enhancement persisted: the likelihood of recalling an image one week after the study phase was increased at least fourfold if it had been rated positively or negatively at encoding. The persistence of the emotional enhancement effect has already been shown in healthy young (Pierce & Kensinger, 2011) and older adults (Hashtroudi, Chrosniak, & Johnson, 1990). To our knowledge, the present study is the first to describe this phenomenon in aMCI.

Although the present study offers novel findings regarding the relationship between valence, intensity and memory performance in individuals at risk for developing AD, it is not clear why the strength and direction of these relationships were not entirely consistent within the study. For instance, not all emotional images were better remembered by aMCI and CONT groups. Similarly, valence and intensity ratings influenced recall at some time points but not others, and these patterns were not constant within- or between-groups. One explanation may be the sample size, which was relatively limited. Although the statistical analysis plan helped increase power, future studies should attempt to replicate these results with larger samples to determine the robustness of the present findings. Another possibility is that participants' valence and arousal ratings may have been somewhat inconsistent with their internal appraisal of the item. For instance, it is possible that participants may have assigned a valence rating of 3 (which designates a slightly negative valence) to an item they considered to be rather closer to neutral. It should be noted that the only clearly marked increments on the rating scales were 1, 5 and 9. As such, valence values between these increments may have been perceived as tending towards neutrality even though they correspond to "slightly emotional" valence. If this is the case, the lack of association of these ratings with subsequent recall is less surprising. Additional studies might control for this by clearly defining each value on an affective scale, by using a more restrictive scale, or by using a tool like the Self-Assessment Manikin (Bradley & Lang, 1994), in which the

scale increments are clearly illustrated depictions of affective responses. A related issue is that some ratings may have been biased by the order in which the questions were asked. Specifically, participants were first asked to provide a valence rating in which a score of 1 corresponded to “*most negative/threatening*”, and were then asked to give an intensity rating in which a score of 1 corresponded to “*least intense*”. The fact that low ratings designated extremely negative valence on one scale as well as complete absence of intensity on another scale may have confused some participants, particularly those with more marked cognitive impairment. Although every effort was made to ensure that participants understood the instructions and gave ratings that matched their true appraisal, it is possible that some intensity ratings were biased by previous valence ratings or that some participants lost track of rating meanings partway through the experiment. This may have increased noise in the data and made significant differences harder to detect.

Overall, several main findings of this study are largely consistent with previous work. Namely, we replicate findings from prior studies of an emotional memory enhancement in healthy older adults (e.g., Kensinger, Brierley, Medford, Growdon, & Corkin, 2002). In addition, the emotional memory enhancement observed in the aMCI group is consistent with a number of studies showing better memory for emotional (positive *and* negative) relative to neutral stimuli (Brueckner & Moritz, 2009; Nieuwenhuis-Mark et al., 2009; Wang et al., 2013), though it is inconsistent with some prior reports of a positivity bias only in these patients (Callahan, Simard, et al., 2012; Marreca et al., 2006; Werheid et al., 2010, experiment 3).

On the other hand, some findings presented here conflict with prior work. Studies examining the relationship between depressive symptoms and cognition in younger adults have consistently shown a mood-congruent negative memory bias (Matt et al., 1992). In the present study, however, an association between negative valence and recall was absent in the LLD group and nearly absent in the aMCI/D+ group. It is possible that the negative cognitive bias reported in young adults becomes less pronounced as depressed individuals get older or develop cognitive impairment (Mah & Pollock, 2010), perhaps due to age-related brain changes within the limbic system, which is known to modulate memory performance (Alexopoulos et al., 2013). This may be particularly true on tasks involving visual material, although this needs to be verified in future studies directly comparing

memory for emotional words and pictures in aMCI/D+ and LLD. Alternatively, these patients may be more sensitive to the effects of intensity rather than to the effects of valence on emotional memory tasks. An experiment by Moritz and colleagues (2008) suggests that the mood-congruent memory bias in depression is indeed modulated by intensity. Results from their study revealed that depressed patients displayed better memory performance for stimuli that they rated as more intense than controls; critically, this was only true of negative items. The opposite pattern was true for healthy controls. Findings from the CONT, aMCI/D+ and LLD groups in the present study are generally in line with these results. Although Moritz's (2008) participant sample differed in many respects from the ones included in the present study, results from both studies suggest that the presence of depressive symptoms is associated with heightened memory for intense mood-congruent information. Furthermore, it has been shown in healthy older adults that the association between emotional intensity and memory performance is influenced by the amygdala, whereas the association between valence and memory is rather influenced by the prefrontal cortex (Kensinger, 2004). Depressive symptoms are well-known to alter frontal as well as limbic function, although such depression-related brain changes are thought to affect primarily the frontal lobes (Shimony et al., 2009). As such, the association between valence and memory may have been lessened in aMCI/D+ and more so in LLD individuals, as both these groups are known to present frontal abnormalities (Herrmann et al., 2007; Hudon et al., 2008). Functional neuroimaging studies are necessary to directly confirm this hypothesis.

It is unclear why the aMCI group showed decreased memory performance for intensely-rated positive items at one-week recall, contrary to initial hypotheses as well as to the existing literature. At one-week recall, floor effects were present in the aMCI group, with an average of only two images recalled. Exploratory inspection of these data showed that the three most recalled images by all participants at the one-week time point, which accounted for 32% of all the images recalled, had mean intensity ratings of 7.62 (SD = 0.97), 6.71 (SD = 2.45) and 6.52 (SD = 2.27), indicating that these images had indeed been perceived as relatively intense. Lack of statistical power may thus explain the counterintuitive results. Future studies exploring the effect of valence and intensity on

memory over time should use shorter consolidation delays (for example, 24h) to avoid floor effects.

In conclusion, the present study helps to clarify the relationship between aMCI, aMCI/D+ and LLD. Growing evidence from this study and others suggests that the semiology of aMCI/D+ is sufficiently different from that of aMCI and LLD, at least from a cognitive point of view, to warrant its own diagnostic subtype. At this point, neuroimaging research is the next essential step in discovering whether these groups differ from a neuropathological standpoint, as behavioral evidence suggests. Establishing a clear nosological framework in which to consider aMCI, aMCI/D+ and LLD will foster research on appropriate treatment avenues for each condition. Tailored interventions are likely to be most effective in reducing the risk of conversion to AD as well as the disease's overall prevalence.

### **Acknowledgements**

This study was funded by a doctoral scholarship (#10 81) and a research grant (#10 59) from the Alzheimer Society of Canada, awarded to the first and last authors respectively. In addition, the last author is supported by a *Chercheur-boursier, Senior* salary award (#26809) from the *Fonds de la recherche du Québec - Santé*. We thank Isabelle Tremblay, Sarah Tardif, Mélissa Dion and Marie-Ève Gagnon for their help testing participants.



Table 1. Mean (SD) sociodemographic, neuropsychiatric and neuropsychological variables.

	CONT (n = 22)	aMCI (n = 21)	aMCI/D+ (n = 20)	LLD (n = 17)	<i>F</i> (3,79)	<i>p</i>
<b>Sociodemographic characteristics</b>						
Age (years)	72.48 (5.54)	73.85 (5.93)	74.43 (7.28)	71.63 (9.35)	.612	.610
Sex (Male/Female)	8/13	11/10	6/14	5/12	$\chi^2(3)=2.92$	.404
Education (years)	13.05 (3.43)	14.24 (5.05)	12.65 (3.62)	13.35 (5.92)	.459	.712
<b>General cognitive functioning</b>						
MoCA (/30)	26.27 (1.72)	24.00 (3.06)	22.84 (3.32)*	22.44 (4.44)*	5.896	<b>.001</b>
DRS-2 (/144)	139.41 (2.74)	134.38 (5.26)	133.10 (5.91)*	132.31 (10.06)*	5.360	<b>.002</b>
<b>Depressive symptoms &amp; vascular risk factors</b>						
GDS (/30)	2.50 (1.90)	4.14 (1.42)	11.30 (2.64)*§†	18.44 (5.53)*§	103.603	<b>&lt;.001</b>
Hachinski	1.29 (1.15)	1.00 (0.95)	1.42 (1.17)†	2.76 (1.89)*§	6.501	<b>.001</b>
<b>Episodic memory</b>						
RL/RI-16 mean immediate free recall (/16)	9.50 (1.10)	5.75 (2.27)*	5.97 (2.44)*	7.27 (3.58)*	10.859	<b>&lt;.001</b>
RL/RI-16 mean immediate total recall (/16)	15.52 (0.45)	12.14 (2.69)*	12.58 (2.95)*	13.57 (2.94)	7.821	<b>&lt;.001</b>
RL/RI-16 delayed free recall (/16)	12.05 (1.86)	6.52 (3.03)*	7.05 (2.87)*	8.18 (4.36)*	14.203	<b>&lt;.001</b>
RL/RI-16 delayed total recall (/16)	15.82 (0.40)	12.10 (3.38)*	12.55 (3.22)*	13.76 (3.51)	7.226	<b>&lt;.001</b>
3-min recall ROCFT (/36)	17.86 (7.12)	12.43 (5.64)*	10.10 (4.20)*	13.12 (7.66)	5.766	<b>.001</b>
<b>Visuo-perception &amp; visuo-construction</b>						

Copy score ROCFT (/36)	30.82 (3.35)	30.24 (4.71)	28.90 (4.90)	29.00 (4.50)	0.936	.427
Clock drawing (/10)	8.82 (1.76)	9.00 (1.63)	7.39 (2.87)§	8.65 (1.46)	2.468	.069
BORB (/30)	26.91 (2.39)	27.15 (2.43)	27.20 (1.70)	26.53 (2.70)	.315	.815
Information processing speed						
Stroop DKEFS, letter sequencing (sec)	31.55 (5.31)	34.86 (7.17)	33.00 (10.52)	34.29 (10.87)	0.622	.603
Stroop DKEFS, number sequencing (sec)	23.00 (3.042)	23.05 (3.87)	23.42 (4.74)	26.29 (10.06)	1.308	.278
Language & semantic memory						
BNT (/15)	13.32 (1.25)	13.57 (1.57)	12.50 (1.47)	12.47 (2.35)	2.261	.088
Phonemic fluency (T-N-P)	33.73 (9.93)	30.05 (9.67)	30.30 (8.60)	26.88 (12.34)	1.486	.225
Semantic fluency (animals)	17.23 (5.46)	15.67 (5.03)	13.60 (3.15)	14.12 (5.36)	2.360	.078
PPTT (/52)	49.86 (1.81)	48.80 (2.19)	48.10 (2.29)	48.65 (3.00)	2.138	.103
Executive functions						
Stroop DKEFS, inhibition (sec)	64.64 (12.70)	81.10 (17.97)	99.78 (87.62)	74.88 (25.87)	2.024	.118
Stroop DKEFS, switching (sec)	73.86 (20.59)	97.19 (32.27)*	81.19 (15.38)	81.00 (35.70)	2.839	<b>.044</b>
Stroop DKEFS, inhibition (errors)	1.14 (1.39)	2.33 (2.60)	3.84 (4.95)	2.81 (5.53)	1.772	.160
Stroop DKEFS, switching (errors)	2.18 (1.84)	5.71 (6.09)	4.00 (5.06)	5.93 (7.51)	2.136	.104

Note. \* $p < 0.05$  compared to the CONT group; § $p < 0.05$  compared to the aMCI group; † $p < 0.05$  compared to the LLD group. MoCA = Montreal Cognitive Assessment; DRS-2 = Dementia Rating Scale 2; GDS = Geriatric Depression Scale; RL/RI-16 = *Rappel libre/Rappel différé à 16 items* [16-item free and cued recall]; ROCFT = Rey-Osterrieth Complex Figure Test; BORB = Birmingham Object Recognition Battery; DKEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; BNT = Boston Naming Test; PPTT = Pyramids & Palm Trees Test.

Table 2. Logistic regression analyses of valence ratings predicting recall at immediate, delayed and one-week recall.

	Immediate recall		Delayed recall		One week recall	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
CONT						
Valence=1	2.9 (1.5-5.5)	<b>.002</b>	3.6 (1.8-7.0)	<b>&lt;.001</b>	1.9 (0.8-4.2)	.134
Valence=2	2.7 (1.3-5.6)	<b>.006</b>	4.9 (2.4-10.3)	<b>&lt;.001</b>	3.0 (1.3-6.6)	<b>.008</b>
Valence=3	1.1 (0.6-2.3)	.696	1.1 (0.6-2.3)	.711	1.1 (0.5-2.7)	.790
Valence=4	1.5 (0.7-2.9)	.300	1.6 (0.8-3.2)	.222	2.7 (1.2-6.0)	<b>.016</b>
Valence=6	1.0 (0.5-2.0)	.963	1.2 (0.6-2.3)	.628	1.0 (0.4-2.5)	.977
Valence=7	1.5 (0.8-2.7)	.219	1.4 (0.8-2.6)	.289	1.6 (0.7-3.3)	.241
Valence=8	1.2 (0.7-2.3)	.466	1.5 (0.8-2.7)	.216	1.7 (0.8-3.5)	.153
Valence=9	3.0 (1.5-6.0)	<b>.002</b>	4.3 (2.1-8.7)	<b>&lt;.001</b>	2.6 (1.1-5.7)	<b>.022</b>
aMCI						
Valence=1	1.9 (0.9-3.8)	.071	2.1 (1.0-4.6)	.057	4.9 (1.1-22.8)	<b>.041</b>
Valence=2	2.3 (1.2-4.5)	<b>.018</b>	2.4 (1.1-5.0)	<b>.028</b>	6.1 (1.7-22.8)	<b>.007</b>
Valence=3	1.0 (0.5-2.3)	.962	1.6 (0.7-3.8)	.286	1.2 (0.1-10.7)	.897
Valence=4	0.8 (0.4-1.8)	.666	1.0 (0.4-2.5)	.981	0.0 (0.0-0.0)	.998
Valence=6	0.8 (0.4-1.6)	.576	1.0 (0.5-2.2)	.950	1.1 (0.2-5.9)	.927
Valence=7	0.9 (0.4-1.7)	.694	1.2 (0.6-2.6)	.613	1.2 (0.2-6.6)	.839
Valence=8	2.1 (1.1-3.9)	<b>.024</b>	2.6 (1.3-5.3)	<b>.007</b>	7.6 (2.2-26.6)	<b>.001</b>
Valence=9	1.1 (0.6-2.1)	.766	1.6 (0.8-3.2)	.195	4.5 (1.4-14.6)	<b>.013</b>

aMCI/D+						
Valence=1	1.6 (0.8-3.3)	.210	1.3 (0.6-2.9)	.452	1.9 (0.6-5.9)	.263
Valence=2	1.1 (0.5-2.4)	.790	1.1 (0.5-2.5)	.811	3.2 (1.2-8.9)	<b>.024</b>
Valence=3	1.5 (0.7-2.9)	.261	0.9 (0.4-1.9)	.707	3.1 (1.2-8.0)	<b>.022</b>
Valence=4	1.1 (0.6-2.3)	.728	0.8 (0.4-1.7)	.509	0.8 (0.2-3.2)	.785
Valence=6	1.6 (0.9-3.2)	.140	1.3 (0.7-2.7)	.423	0.8 (0.2-3.0)	.734
Valence=7	1.1 (0.6-2.3)	.757	0.6 (0.2-1.1)	.184	1.1 (0.3-3.8)	.826
Valence=8	0.9 (0.4-1.8)	.698	0.7 (0.3-1.5)	.367	2.3 (0.8-6.6)	.121
Valence=9	1.4 (0.8-2.7)	.276	0.8 (0.4-1.7)	.539	1.9 (0.7-5.4)	.241

#### LLD

Valence=1	1.2 (0.6-2.5)	.594	1.3 (0.6-2.8)	.534	1.5 (0.5-4.7)	.510
Valence=2	0.7 (0.3-1.6)	.441	0.9 (0.4-2.2)	.849	1.8 (0.6-5.7)	.321
Valence=3	2.0 (0.9-4.4)	.102	1.7 (0.7-4.1)	.214	2.2 (0.6-7.7)	.221
Valence=4	0.3 (0.1-1.0)	.051	0.5 (0.2-1.5)	.220	0.3 (0.0-2.6)	.280
Valence=6	1.5 (0.7-3.5)	.306	2.2 (1.0-5.1)	.059	2.4 (0.7-8.2)	.159
Valence=7	1.5 (0.7-3.1)	.312	0.9 (0.4-2.1)	.805	2.4 (0.8-7.6)	.130
Valence=8	1.0 (0.5-2.3)	.932	1.3 (0.5-2.9)	.594	2.5 (0.8-8.3)	.119
Valence=9	1.4 (0.6-3.1)	.449	1.9 (0.8-4.4)	.138	2.7 (0.8-8.6)	.102

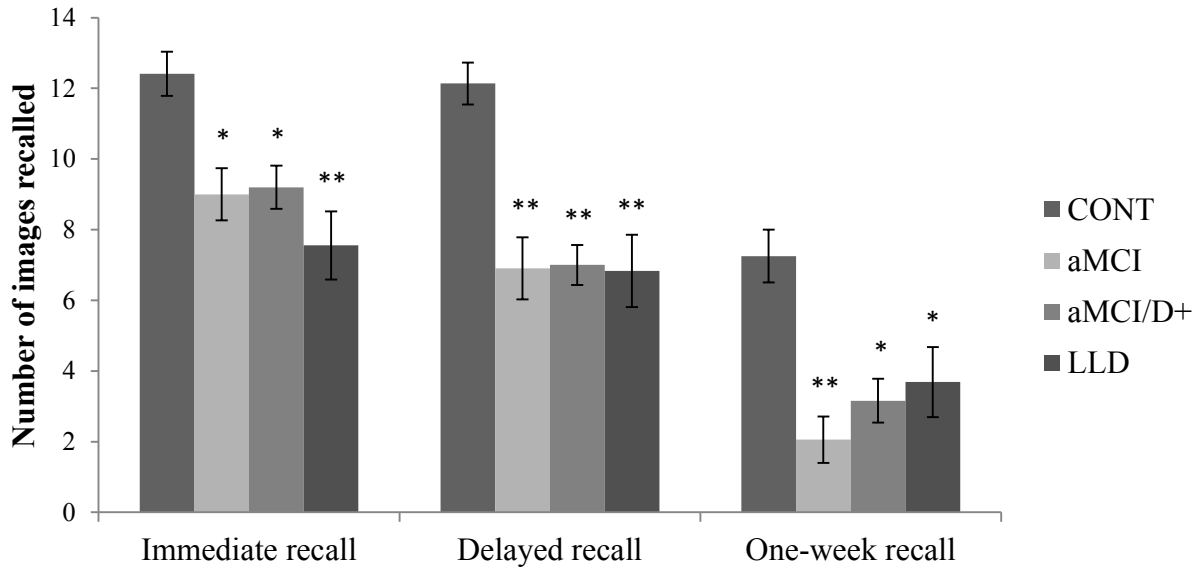
Note. OR = Odds ratio; CI = Confidence interval; CONT = Control group; aMCI = Amnesic mild cognitive impairment; aMCI/D+ = Amnesic mild cognitive impairment with concomitant depressive symptoms; LLD = Late-life depression.

Table 3. Logistic regression analyses of intensity predicting recall of positive and negative images at immediate, delayed and one-week recall.

	Immediate recall		Delayed recall		One week recall	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
<b>CONT</b>						
Positive images	1.2 (1.1-1.4)	<b>.008</b>	1.2 (1.1-1.4)	<b>.005</b>	1.1 (0.9-1.3)	.266
Negative images	1.1 (1.0-1.2)	.185	1.0 (0.9-1.2)	.619	1.1 (0.9-1.3)	.235
<b>aMCI</b>						
Positive images	1.1 (1.0-1.2)	.155	1.0 (0.9-1.2)	.554	0.7 (0.6-0.9)	<b>.001</b>
Negative images	1.1 (0.9-1.3)	.320	1.1 (0.9-1.3)	.202	1.3 (0.9-1.9)	.209
<b>aMCI/D+</b>						
Positive images	1.0 (0.9-1.1)	.762	1.1 (0.9-1.3)	.224	0.9 (0.8-1.2)	.593
Negative images	1.3 (1.1-1.5)	<b>.004</b>	1.2 (1.0-1.5)	<b>.038</b>	1.2 (1.0-1.6)	.085
<b>LLD</b>						
Positive images	1.1 (0.9-1.2)	.484	1.0 (0.9-1.1)	.939	1.0 (0.8-1.2)	.823
Negative images	1.1 (1.0-1.3)	.060	1.3 (1.1-1.5)	<b>.001</b>	1.3 (1.0-1.6)	<b>.041</b>

Note. OR = Odds ratio; CI = Confidence interval. CONT = Control group; aMCI = Amnesic mild cognitive impairment; aMCI/D+ = Amnesic mild cognitive impairment with concomitant depressive symptoms; LLD = Late-life depression.

Figure 1. Total number of images recalled at immediate, delayed and one-week free recall.



Note. \* $p < .05$  relative to CONT; \*\* $p < .001$  relative to CONT.

## References

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, 7(3), 270-279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alexopoulos, G. S., Hoptman, M. J., Yuen, G., Kanellopoulos, D., Seirup, J. K., Lim, K. O., & Gunning, F. M. (2013). Functional connectivity in apathy of late-life depression: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders*, 149(1-3), 398-405. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.023
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Belleville, S., Sylvain-Roy, S., de Boysson, C., & Menard, M. C. (2008). Characterizing the memory changes in persons with mild cognitive impairment. In W. S. Sossin, J.-C. Lacaille, V. F. Castellucci & S. Belleville (Eds.), *Essence of Memory* (Vol. 169, pp. 365-375). Boston, MA: Elsevier.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion - The self-assessment mannequin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25(1), 49-59. doi: 10.1016/0005-7916(94)90063-9
- Broomfield, N. M., Davies, R., MacMahon, K., Ali, F., & Cross, S. M. B. (2007). Further evidence of attention bias for negative information in late life depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(3), 175-180. doi: 10.1002/gps.1655
- 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. doi: 10.1177/0891988707311032

- Brueckner, K., & Moritz, S. (2009). Emotional valence and semantic relatedness differentially influence false recognition in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and healthy elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(2), 268-276. doi: 10.1017/s135561770909047x
- Brunet, J., Hudon, C., Macoir, J., Belleville, S., Rousseau, F., Bouchard, R. W., . . . Joubert, S. (2011). The Relation Between Depressive Symptoms and Semantic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment and in Late-Life Depression. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *17*(5), 865-874. doi: 10.1017/s1355617711000877
- Burt, D. B., Zembar, M. J., & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment - A meta-analysis of the association, its pattern and specificity. *Psychological Bulletin*, *117*(2), 285-305.
- Callahan, B. L., Joubert, S., Macoir, J., Belleville, S., Rousseau, F., Verret, L., . . . Hudon, C. (2012). Semantic memory for objects in individuals with mild cognitive impairment and depressive symptoms *Alzheimer's & Dementia*, *8*(4), P354.
- Callahan, B. L., Simard, M., Rousseau, F., Poulin, S., & Hudon, C. (2012). The effect of depressive symptoms on memory for emotional word lists in older adults at risk for developing dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*(S1). doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617712000537>
- Consortium des Universités de Montréal et McGill. (1996). *Manuel de l'examen neuropsychologique*. Montréal, QC: Étude Santé et Vieillesse au Canada
- Crocco, E. A., Castro, K., & Loewenstein, D. A. (2010). How Late-Life Depression Affects Cognition: Neural Mechanisms. *Current Psychiatry Reports*, *12*(1). doi: 10.1007/s11920-009-0081-2
- Debruyne, H., Van Buggenhout, M., Le Bastard, N., Aries, M., Audenaert, K., De Deyn, P. 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*(6), 556-562. doi: 10.1002/gps.2154



- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis Kaplan Executive Function System: Technical Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- 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. doi: 10.1017/s003329170600955x
- Dudley, R., O'Brien, J., Barnett, N., McGuckin, L., & Britton, P. (2002). Distinguishing depression from dementia in later life: a pilot study employing the Emotional Stroop task. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 17*(1), 48-53.
- Foldi, N. S., Brickman, A. M., Schaefer, L. A., & Knutelska, M. E. (2003). Distinct serial position profiles and neuropsychological measures differentiate late life depression from normal aging and Alzheimer's disease. *Psychiatry Research, 120*(1), 71-84. doi: 10.1016/s0165-1781(03)00163-x
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . Int Psychogeriatric Assoc Expert, C. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet, 367*, 1262-1270.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology, 38*(6), 900-903.
- Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Duboulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., . . . Symon, L. (1975). Cerebral blood-flow in dementia. *Archives of Neurology, 32*(9), 632-637.
- Hashtroudi, S., Chrosniak, L. D., & Johnson, M. K. (1990). Aging and qualitative characteristics of memories for perceived and imagined complex events. *Psychology and Aging, 5*(1), 119-126. doi: 10.1037/0882-7974.5.1.119
- Herrmann, L. L., Goodwin, G. M., & Ebmeier, K. P. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological Medicine, 37*(12), 1693-1702. doi: 10.1017/s0033291707001134
- Howard, D., & Patterson, K. (1992). *The pyramids and palm trees test: A test for semantic access from words and pictures*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.

- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 20(4), 710-723. doi: 10.1017/s1041610208007114
- Hughes, T. F., Snitz, B. E., & Ganguli, M. (2011). Should mild cognitive impairment be subtyped? *Current Opinion in Psychiatry*, 24(3), 237-242. doi: 10.1097/YCO.0b013e328344696b
- Johnson, L. A., Mauer, C., Jahn, D., Song, M., Wyshywaniuk, L., Hall, J. R., . . . O'Bryant, S. E. (2012). Cognitive differences among depressed and non-depressed MCI participants: a project FRONTIER study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. doi: 10.1002/gps.3835
- Johnson, L. A., Mauer, C., Jahn, D., Song, M., Wyshywaniuk, L., Hall, J. R., . . . O'Bryant, S. E. (2013). Cognitive differences among depressed and non-depressed MCI participants: a project FRONTIER study. *International journal of geriatric psychiatry*, 28(4), 377-382. doi: 10.1002/gps.3835
- Jurica, P. J., Leittan, C. L., & Mattis, S. (2001). *DRS-2: Dementia Rating Scale—2 Professional Manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Kensinger, E. A. (2004). Remembering emotional experiences: The contribution of valence and arousal. *Reviews in the Neurosciences*, 15(4), 241-251.
- Kensinger, E. A., Brierley, B., Medford, N., Growdon, J. H., & Corkin, S. (2002). Effects of Normal Aging and Alzheimer's Disease on Emotional Memory. *Emotion*, 2(2), 118-134. doi: 10.1037//1528-3542.2.2.118
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2005). International Affective Picture System (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Gainesville, FL: University of Florida.
- Lee, G. J., Lu, P. H., Hua, X., Lee, S., Wu, S., Ken, N., . . . Alzheimer's Dis, N. (2012). Depressive Symptoms in Mild Cognitive Impairment Predict Greater Atrophy in Alzheimer's Disease-Related Regions. *Biological Psychiatry*, 71(9), 814-821. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.024

- Lopez, O. L., Becker, J. T., & Sweet, R. A. (2005). Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase*, *11*(1), 65-71. doi: 10.1080/13554790490896893
- Mack, W. J., Freed, D. M., Williams, B. W., & Henderson, V. W. (1992). Boston naming test - Shortened versions for use in Alzheimer's disease. *Journals of Gerontology*, *47*(3), P154-P158.
- Mah, L., & Pollock, B. G. (2010). Emotional Processing Deficits in Late-Life Depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(7), 652-656. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d6b762
- Mah, L., Wen, M. C., Grady, C. L., Anderson, N. D., & Pollock, B. G. (2012). Half empty or half full? Emotional biases differentiate late-life depression and amnesic mild cognitive impairment. *Society for Neuroscience Abstract Viewer and Itinerary Planner*, *42*.
- Marreca, S., Martins, J., Mendonça, A., & Guerreiro, M. (2006). Emotional memory in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, *2*, S295-S296. doi: 10.1016/j.jalz.2006.05.1043
- Matt, G. E., Vazquez, C., & Campbell, W. K. (1992). Mood-congruent recall of affectively toned stimuli - A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, *12*(2), 227-255. doi: 10.1016/0272-7358(92)90116-p
- 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), 1290-1293.
- Morin, J.-F., Mouiha, A., Pietrantonio, S., Duchesne, S., & Hudon, C. (2012). Structural neuroimaging of concomitant depressive symptoms in amnesic mild cognitive impairment: a pilot study. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, *2*(1), 573-588. doi: 10.1159/000345234
- Moritz, S., Voigt, K., Arzola, G. M., & Otte, C. (2008). When the half-full glass is appraised as half empty and memorised as completely empty: Mood-congruent true

and false recognition in depression is modulated by salience. *Memory*, 16(8), 810-820. doi: 10.1080/09658210802282708

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.

Nieuwenhuis-Mark, R. E., Schalk, K., & de Graaf, N. (2009). Free Recall and Learning of Emotional Word Lists in Very Elderly People With and Without Dementia. *American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias*, 24(2), 155-162. doi: 10.1177/1533317508330561

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. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.530

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.

Pierce, B. H., & Kensinger, E. A. (2011). Effects of Emotion on Associative Recognition: Valence and Retention Interval Matter. *Emotion*, 11(1), 139-144. doi: 10.1037/a0021287

Rey, A. (1941). Psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. *Archives De Psychologie*, 28(112), 286-340.

Richard, E., Reitz, C., Honig, L. H., Schupf, N., Tang, M. X., Manly, J. J., . . . Luchsinger, J. A. (2013). Late-Life Depression, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *JAMA Neurology*, 70(3), 383-389. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.603

Riddoch, J. M., & Humphreys, J. D. (1993). *Birmingham Object Recognition Battery (BORB)*: Psychology Press.

Shimony, J. S., Sheline, Y. I., D'Angelo, G., Epstein, A. A., Benzinger, T. L. S., Mintun, M. A., . . . Snyder, A. Z. (2009). Diffuse Microstructural Abnormalities of Normal-

- Appearing White Matter in Late Life Depression: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Biological Psychiatry*, 66(3), 245-252. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.032
- Son, G. R., Therrien, B., & Whall, A. (2002). Implicit memory and familiarity among elders with dementia. *Journal of Nursing Scholarship*, 34(3), 263-267. doi: 10.1111/j.1547-5069.2002.00263.x
- Steffens, D. C. (2012). Depressive Symptoms and Mild Cognitive Impairment in the Elderly: An Ominous Combination. *Biological Psychiatry*, 71(9), 762-764. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.02.002
- 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, 130-138.
- Swainson, R., Hodges, J. R., Galton, C. J., Semple, J., Michael, A., Dunn, B. D., . . . Sahakian, B. J. (2001). Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 12(4), 265-280. doi: 10.1159/000051269
- Van der Linden, M. (2004). *L'Évaluation des Troubles de la Mémoire: Présentation de Quatre Tests de Mémoire Épisodique (avec leur Étalonnage)*. Marseille, France: Solal Éditeurs.
- Wang, P., Li, J., Li, H., Li, B., Jiang, Y., Bao, F., & Zhang, S. (2013). Is emotional memory enhancement preserved in amnesic mild cognitive impairment? Evidence from separating recollection and familiarity. *Neuropsychology*. doi: 10.1037/a0033973
- Werheid, K., Gruno, M., Kathmann, N., Fischer, H., Almkvist, O., & Winblad, B. (2010). Biased Recognition of Positive Faces in Aging and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Psychology and Aging*, 25(1), 1-15. doi: 10.1037/a0018358
- Wright, S. L., & Persad, C. (2007). Distinguishing between depression and dementia in older persons: Neuropsychological and neuropathological correlates. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20(4), 189-198. doi: 10.1177/0891988707308801

- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale - A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research, 17*(1), 37-49.
- Zahodne, L. B., & Tremont, G. (2013). Unique effects of apathy and depression signs on cognition and function in amnesic mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 28*(1), 50-56. doi: 10.1002/gps.3789
- Zihl, J., Reppermund, S., Thum, S., & Unger, K. (2010). Neuropsychological profiles in MCI and in depression: Differential cognitive dysfunction patterns or similar final common pathway disorder? *Journal of Psychiatric Research, 44*(10), 647-654. doi: :10.1016/j.jpsychires.2009.12.002

**Chapitre IV : Déficits sémantiques pour les objets biologiques et manufacturés chez des individus avec un trouble cognitif léger ou une dépression gériatrique**

## Résumé

Le trouble cognitif léger amnésique (TCLa) et la dépression gériatrique (DEP) augmentent tous deux le risque de développer la maladie d'Alzheimer (MA). Très peu de recherches ont tenté de caractériser les similitudes et différences entre ces deux syndromes. La présente étude aborde cette question en comparant les performances dans une tâche de mémoire sémantique auprès de 17 personnes avec TCLa, 18 avec TCLa/D +, 15 avec DEP ainsi que 29 personnes âgées saines. Une tâche sémantique a été administrée à tous les participants, visant à évaluer les connaissances sémantiques pour 16 items biologiques et 16 items manufacturés. Les résultats indiquent que le groupe TCLa/D+ présente des déficits significatifs sur cette tâche alors que les groupes TCLa et DEP obtiennent des résultats semblables aux sujets âgés sains. De plus, les connaissances d'objets biologiques sont plus atteintes que les connaissances d'objets manufacturés, et cet effet est principalement dû aux performances du groupe TCLa/D+. Cette étude est la première à montrer que les connaissances d'objets sont déficitaires dans le TCLa/D+. Ces résultats suggèrent que les déficits sémantiques dans TCLa sont associés à la présence de symptômes dépressifs concomitants. Toutefois, les symptômes dépressifs ne peuvent expliquer à eux seuls les atteintes sémantiques, puisque les patients DEP ne présentent aucun déficit de connaissances sémantiques d'objets.



Semantic memory impairment for biological and man-made objects in individuals with  
amnesic mild cognitive impairment or late-life depression

Brandy Callahan<sup>1,2</sup>, Sven Joubert<sup>3,4</sup>, Marie-Pier Tremblay<sup>1,2</sup>, Joël Macoir<sup>2,5</sup>, Sylvie  
Belleville<sup>3,4</sup>, François Rousseau<sup>6</sup>, Rémi W. Bouchard<sup>7</sup>, Louis Verret<sup>7</sup>, Carol Hudon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> École de psychologie, Université Laval, Québec, Canada

<sup>2</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec,  
Canada

<sup>3</sup> Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

<sup>4</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal, Canada

<sup>5</sup> Département de réadaptation, Université Laval, Québec, Canada

<sup>6</sup> Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec, Canada

<sup>7</sup> Clinique interdisciplinaire de la mémoire du CHU de Québec, Québec, Canada

**Corresponding author:** Carol Hudon; Centre de recherche de l'Institut universitaire en  
santé mentale de Québec; 2601, ch. de la Canardière (F-1400); Québec, QC, Canada; G1J  
2G3; email: [carol.hudon@psy.ulaval.ca](mailto:carol.hudon@psy.ulaval.ca)

Article en révision à la revue *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*.

## **Abstract**

**Objective:** Amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and late-life depression (LLD) both increase the risk of developing Alzheimer's disease (AD). Very little is known about the similarities and differences between these syndromes. The present study addresses this issue by examining the nature of semantic memory impairment (more precisely, object-based knowledge) in patients at risk for developing AD.

**Methods:** Participants were 17 elderly with aMCI, 18 with aMCI plus depressive symptoms (aMCI/D+), 15 with LLD and 29 healthy control subjects. All participants were aged 55 years or older and were administered a semantic battery designed to assess semantic knowledge for 16 biological and 16 man-made items.

**Results:** Overall performance of aMCI/D+ participants was significantly worse than the three other groups, and performance for questions assessing knowledge for biological items was poorer than for questions relating to man-made items.

**Conclusion:** This study is the first to show that aMCI/D+ is associated with object-based semantic memory impairment. These results support the view that semantic deficits in aMCI are associated with concomitant depressive symptoms. However, depressive symptoms alone do not account exclusively for semantic impairment, since patients with LLD showed no semantic memory deficit.

## Introduction

Semantic memory consists of culturally-shared knowledge about the features and attributes that define specific concepts. It includes, for instance, information about objects, people, events, places and word meanings (Tulving, 1972). Semantic memory is frequently assessed through confrontation naming, judgment of semantic similarity, category fluency or questionnaires tapping the characteristics of biological and man-made objects or those of famous people, events or places. Impairments on these types of tasks have been extensively documented in individuals with Alzheimer's disease (AD) (Chertkow, Whatmough, Saumier, & Duong, 2008). In order to better understand the evolution of these deficits over the course of the disease, recent studies have investigated semantic memory capacities in patients at high risk for developing AD, namely those with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and late-life-depression (LLD).

Semantic memory impairments are frequently present in aMCI. They often manifest as word-finding difficulties in daily life and as decreased semantic fluency scores on formal neuropsychological tests (Murphy, Rich, & Troyer, 2006; Verma & Howard, 2012). A growing body of literature has shown that the clinical investigation of semantic memory may be helpful in predicting the risk of developing AD in aMCI (Estevez-Gonzalez et al., 2004; Gainotti, Quaranta, Vita, & Marra, 2013; Mason, Donahue, & Ally, 2013). Impairments in semantic knowledge for objects (Adlam, Bozeat, Arnold, Watson, & Hodges, 2006; Ahmed, Arnold, Thompson, Graham, & Hodges, 2008; Duong, Whitehead, Hanratty, & Chertkow, 2006; Joubert et al., 2008; Joubert et al., 2010; Vogel, Gade, Stokholm, & Waldemar, 2005; Whatmough et al., 2003) and famous people (Ahmed et al., 2008; Barbeau et al., 2012; Borg, Thomas-Anterion, Bogey, Davier, & Laurent, 2010; Clague, Graham, Thompson, & Hodges, 2011; Dudas, Clague, Thompson, Graham, & Hodges, 2005; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Joubert et al., 2008; Joubert et al., 2010; Seidenberg et al., 2013; Thompson, Graham, Patterson, Sahakian, & Hodges, 2002; Vogel et al., 2005) have been highlighted in these individuals. Interestingly, object-based semantic deficits in these patients may be more marked for biological (living) items compared to man-made (nonliving) items (Duong et al., 2006; Whatmough et al., 2003), similarly to what is observed in AD (Fung, Chertkow, Verret, Peloquin, & Templeman, 2001; Gonnerman, Andersen, Devlin, Kempler, & Seidenberg, 1997; Whatmough et al.,

2003). However, this category-specific dissociation remains controversial and needs to be clarified, as one prior study showing category effects included only clustered groups composed of both aMCI and AD patients (Whatmough et al., 2003) while another study found no category effect in aMCI (Brambati et al., 2006).

LLD is another syndrome that is associated with increased risk of AD (Ownby, Crocco, Acevedo, John, & Loewenstein, 2006). LLD is primarily a mood disorder (American Psychiatric Association, 2000), but patients often present significant cognitive symptoms as well, namely in episodic memory and executive functioning (Herrmann, Goodwin, & Ebmeier, 2007). Semantic memory, on the other hand, is generally thought to be intact in LLD (Brunet et al., 2011; McDermott & Ebmeier, 2009; Naismith et al., 2003). While some studies have found semantic deficits on clinical neuropsychological tests in depressive samples (Butters et al., 2004; da Silva Novaretti, D'Avila Freitas, Mansur, Nitrini, & Radanovic, 2011; Sheline et al., 2006), these impairments may be better explained by aspects of executive dysfunction, such as inefficient retrieval strategies, that are characteristic of LLD (Herrmann et al., 2007).

Recently, our team sought to investigate semantic memory performance in patients with aMCI and comorbid depressive symptoms (aMCI/D+) (Brunet et al., 2011). We found that compared to patients with aMCI or LLD, those with aMCI/D+ performed poorest on a test of specific biographical knowledge of famous people. These results suggest that depressive symptoms can modulate semantic knowledge deficits in aMCI, although to date no studies have examined other types of semantic knowledge (e.g., knowledge regarding objects), or whether there exists a dissociation between knowledge for biological versus man-made items in aMCI/D+.

The aMCI/D+ group is one of great interest for several reasons. First, the presence of depressive symptoms is a major source of heterogeneity within the aMCI syndrome, as up to half of these patients present such symptoms (Lopez, Becker, & Sweet, 2005). In this regard, a panel of researchers recommended that future work in this domain focus specifically on establishing the nosological status of individuals with aMCI and comorbid depressive symptoms, in relation to those with aMCI or LLD (Steffens et al., 2006). Second, it is known from longitudinal data that cohorts of aMCI/D+ patients progress to AD at a higher rate than non-depressed cohorts of aMCI (Steffens, 2012). Third, studies

have discovered that depressive symptoms modulate performance on a variety of cognitive tasks. For instance, although aMCI/D+ subjects are impaired on cognitive tests compared to healthy elderly controls, they perform better than their non-depressed counterparts on tests of episodic memory (Bruce et al., 2008; Hudon, Belleville, & Gauthier, 2008), but worse on tests of inhibition (Hudon et al., 2008). Taken together with our previous findings of a famous person knowledge deficit in aMCI/D+ (despite preserved performance in aMCI and LLD), it becomes apparent that the cognitive profile exhibited by individuals with aMCI/D+ is more complex than simply the sum of cognitive and non-cognitive symptoms.

A better understanding of the cognitive and neuropsychiatric manifestations of prodromal AD is necessary to allow for better identification of individuals who are at highest risk of progressing to dementia using neuropsychological measures. The aim of the present study is therefore to contribute to the continued characterization of aMCI, aMCI/D+ and LLD patients by building upon the findings of Brunet and colleagues (2011). Using a test of semantic knowledge including animals, fruits/vegetables, tools and household items, we sought to determine whether object knowledge is impaired in these three groups, and, if so, whether it affects biological concepts to a greater extent than man-made concepts. It is hypothesized that: a) performance of the aMCI/D+ group will be impaired relative to aMCI, LLD and healthy elderly control participants (CONT), and b) semantic knowledge for biological items (animals, fruits/vegetables) will be poorer than knowledge for man-made items (tools, household items) in the aMCI and aMCI/D+ groups. A secondary, exploratory objective is to see whether questions assessing different aspects of object knowledge (category knowledge, general/specific perceptual knowledge, functional/encyclopedic knowledge) are differentially affected in these groups. To our knowledge, this study is the first to systematically compare object-based semantic memory performance between individuals with aMCI, aMCI/D+ and LLD, specifically looking at whether knowledge for biological items distinguishes itself from that of man-made items in these groups.

## **Methods**

### *Participants*

Seventy-nine francophone individuals, aged 55 years or older, were recruited for this study. Among these, 35 individuals with aMCI and 15 individuals with LLD were identified and referred to our study by collaborating physicians in Montreal and in Quebec City. Each patient had a knowledgeable informant (usually a spouse) who agreed to participate in the study to corroborate patients' medical history, cognitive complaint and changes in memory. In addition, 29 CONT subjects were recruited within the community. These participants had good physical and mental health and showed normal cognitive functioning (i.e., scored above -1.5 SD on standardized neuropsychological tests).

Individuals with aMCI were identified using Petersen's (2004) criteria for aMCI which include: (a) a subjective complaint in episodic memory, (b) abnormal memory function compared to individuals of similar age (as determined by a score of -1.5 SD below expected performance based on any of the memory tests used in the neuropsychological battery listed in Table 1), (c) normal activities of daily living, (d) preserved general cognition, and (e) no dementia (according to the referring clinician and confirmed by our clinical assessment). aMCI/D+ status was determined using the 30-item Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage et al., 1983). Participants with a score of  $GDS \geq 8$  formed the aMCI/D+ group ( $n = 18$ ), while those with a score  $< 8$  formed the aMCI group ( $n = 17$ ). This cut-off is the most sensitive and specific for detecting significant depressive symptoms in aMCI (Debruynne et al., 2009). Participants with LLD were identified by experienced psychiatrists using DSM-IV-TR clinical criteria for major depression (American Psychiatric Association, 2000).

Exclusion criteria for all subjects, obtained by self-report and corroborated by the informant, were a history of neurological and cerebrovascular disease, past or current psychiatric illness other than major depression, traumatic brain injury, history of alcoholism, untreated medical or metabolic condition (e.g., diabetes, hypothyroidism), general anesthesia or electroconvulsive therapy in the last 12 months, past intracranial surgery, and uncorrected hearing and vision problems. The final sample consisted of 17 aMCI, 18 aMCI/D+, 15 LLD and 29 CONT.

### *Materials and procedure*

All participants were assessed over two testing sessions. During the first session, the study was explained in detail to participants who then signed informed consent forms.

A comprehensive battery of clinical and neuropsychological tests was then administered to assess general cognitive functioning, depressive symptoms, vascular risk factors, visual perception, visuo-constructional abilities, episodic memory, executive functions, language and semantic memory (see Table 1). Age-stratified norms were used for all tests. In addition, a self-reported medical and psychiatric history was obtained from each participant and corroborated by their informant. No significant decrease in functional autonomy was reported by patients or their informants. The interview, testing administration and scoring were accomplished by research assistants with a master's degree in neuropsychology, supervised by the second and last authors who are experienced scholars in clinical neuropsychology.

The second assessment session consisted in the administration of a computerized (E-Prime 2.0; Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA) semantic memory task, in which one practice word was presented followed by 32 test words. Test words were 16 biological (8 fruits/vegetables; 8 animals) and 16 man-made objects (8 tools; 8 household items). In each category and sub-category, words were matched on objective and subjective frequency as well as on imagery and valence (OMNILEX Database, 2006). Words were presented in random order to participants, who were first asked to read the word aloud, then to answer four yes-or-no semantic questions relating to the item. Questions appeared one at a time below the name of the object on the computer screen. The four questions assessed category knowledge (e.g., for the word *beet*: "Is it a fruit?"), general perceptual knowledge (e.g., "Is it bigger than a finger?"), specific perceptual knowledge (e.g., "Is it typically white?"), and functional/encyclopedic knowledge (e.g., "Can it be eaten raw?"). There were as many correct "yes" as "no" answers during the test. Subjects were required respond even if they were unsure, and could take as long as needed to provide their answer. For each item type (biological and man-made), the maximum possible score was 64.

All procedures were approved by the Research Ethics Boards of the *Institut universitaire en santé mentale de Québec* and the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal* and carried out in accordance with the Helsinki Declaration.

#### *Statistical analyses*

Participants were first compared on sociodemographic and clinical variables using one-way ANOVAs with Bonferroni post-hoc tests. Their scores for semantic knowledge

for different types of items were then entered into a 4 (aMCI, aMCI/D+, LLD, CONT)  $\times$  2 (biological items, man-made items) repeated-measures ANOVA, with Bonferroni correction for multiple Group comparisons.

Next, groups were compared on their performance on different aspects of items knowledge in a 4 (aMCI, aMCI/D+, LLD, CONT)  $\times$  4 (category knowledge, general perceptual knowledge, specific perceptual knowledge, functional/encyclopedic knowledge) repeated-measures ANOVA, with Bonferroni correction for multiple comparisons between Groups and Knowledge types.

All statistical analyses were performed using SPSS v.17.0 software for Windows. Statistical significance thresholds were set at  $p < .05$ .

## Results

### *Sociodemographic and clinical data*

As shown in Table 1, groups did not differ on age or education level. The CONT and LLD groups included more women than men, however when sex was entered as a covariate in subsequent analyses, results remained unchanged. Results described below were thus not corrected for sex. As expected, both aMCI and aMCI/D+ groups were significantly impaired compared to the CONT group on measures of general cognitive functioning, verbal and visual episodic memory and category fluency. All three patient groups reported higher levels of subjective cognitive complaint than the CONT group. Additionally, both aMCI/D+ and LLD groups reported more depressive symptoms than the CONT and aMCI groups. The aMCI/D+ group's mean GDS score was higher than that of LLD subjects. None of the groups differed on measures of visual perception, visuo-construction, switching, or letter fluency. They were also comparable on the Pyramids and Palm Trees test (PPTT; Howard & Patterson, 1992), which is frequently used in clinical settings to assess semantic memory.

### *Semantic memory performance*

As illustrated in Figure 1, a significant main effect of Group was first observed,  $F(3,75)=6.26, p=.001, \eta_p^2=0.200$ , with aMCI/D+ participants obtaining poorer scores than aMCI ( $p=.001$ ), LLD ( $p=.046$ ) and CONT ( $p=.009$ ) participants. The main effect of Item Type was significant  $F(1,75)=4.46, p=.038, \eta_p^2 = 0.056$ , with higher scores for questions about man-made items than biological items. Visual inspection of the data suggested that



this main effect was most obvious in the aMCI/D+ group, although the Group  $\times$  Item Type interaction was not significant overall,  $F(3,75)=0.67, p=.571, \eta_p^2 = 0.026$ . Pairwise comparisons confirmed that aMCI/D+ participants were significantly more impaired on questions about biological than man-made items ( $p=.033$ ), while this category dissociation was not statistically significant in the aMCI ( $p=.579$ ), LLD ( $p=.825$ ) or CONT ( $p=.139$ ) groups. There were no between-group differences in the number of “yes” or “no” responses given on the test,  $F(3,75)=0.72, p=.546$ .

For performance on different aspects of items knowledge, a significant main effect of Knowledge Type was observed,  $F(3,225)=6.93, p<.001, \eta_p^2 = 0.085$ , with higher scores for questions regarding Category knowledge than Specific perceptual knowledge ( $p<.001$ ) and Functional/encyclopedic knowledge ( $p=.016$ ), and higher scores for General perceptual knowledge than Specific perceptual knowledge ( $p=.016$ ). The Group  $\times$  Knowledge Type interaction was not significant  $F(9,225)=0.77, p=.622, \eta_p^2 = 0.030$ .

### **Discussion**

This study aimed to assess semantic memory performance in individuals with aMCI, aMCI/D+, LLD and CONT. To this end, participants answered questions relating to semantic knowledge about biological (animals, fruits/vegetables) and man-made items (tools, household objects). Results revealed two key findings, namely that: 1) overall performance of aMCI/D+ participants was significantly poorer than that of all other groups, while performance of aMCI and LLD groups was comparable to that of CONT subjects; and 2) performance on questions regarding biological items was more impaired than for man-made items, an effect which was primarily driven by performance in the aMCI/D+ group.

#### *Semantic memory in aMCI*

The performance of aMCI participants in the present study was comparable to that of control subjects, contrary to numerous previous reports of semantic memory impairment in aMCI (Adlam et al., 2006; Ahmed et al., 2008; Barbeau et al., 2012; Borg et al., 2010; Clague et al., 2011; Dudas et al., 2005; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Joubert et al., 2008; Joubert et al., 2010; Murphy et al., 2006; Seidenberg et al., 2013; Thompson et al., 2002; Vogel et al., 2005; Whatmough et al., 2003). One fMRI study found that aMCI patients were unimpaired on several measures of semantic memory, including word fluency, object

naming and general information knowledge (Gigi, Babai, Penker, Hendler, & Korczyn, 2010). In this study, the performance of aMCI patients was associated with hyperactivity of the dorsolateral prefrontal cortex, which the authors supposed might reflect compensatory cognitive mechanisms at play during semantic memory tasks. Similarly, semantic performance in aMCI has been associated with a pattern of functional hyperactivation in the inferior prefrontal cortex using magnetoencephalography (Pineault et al., 2012) and with reduced gray matter volume in the left inferior prefrontal cortex when using voxel-based morphometry (Joubert et al., 2010). Both of these studies also reported that semantic performance in aMCI was associated with functional hyperactivation (Pineault et al., 2012) and reduced gray matter volume (Joubert et al., 2010a) in the anterior temporal lobe region, a region assumed to reflect an amodal semantic representations store (Jefferies & Lambon-Ralph, 2006; Lambon-Ralph, Cipolotti, Manes, & Patterson, 2010; Patterson, Nestor, & Rogers, 2007). Results of these studies were interpreted as supporting the view that semantic impairment in aMCI and early AD may result from degraded semantic representations in anterior temporal regions combined with selective deficits in the selection, manipulation and retrieval of semantic information (prefrontal cortex).

Since depressive symptoms have also been consistently associated with abnormal prefrontal functioning in otherwise healthy adults (see Rogers et al., 2004, for a review) as well as with decreased executive functioning (known to rely on the prefrontal cortex) in individuals with aMCI/D+ (Hudon et al., 2008), it is possible that the presence of depressive symptoms in aMCI may account for or exacerbate this pattern of prefrontal dysfunction. Because sub-clinical depressive symptoms are present in approximately half of aMCI patients (Lopez et al., 2005), some previous studies reporting semantic deficits in aMCI may not have considered or controlled for depressive symptoms and may in fact have included a significant proportion of aMCI/D+ patients. Indeed, among the 15 studies reviewed as part of this paper, 12 reported no information on depression (Adlam et al., 2006; Borg et al., 2010; Clague et al., 2011; Whatmough et al., 2003) or subclinical depressive symptoms (Ahmed, Arnold, et al., 2008; Barbeau et al., 2012; Dudas et al., 2005; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Murphy et al., 2006; Thompson et al., 2002; Vogel et al., 2005). Three papers excluded cases of major depression but included those with minor depression or subclinical depressive symptoms (Duong, Whitehead, Hanratty,

& Chertkow, 2006; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Seidenberg et al., 2009), sometimes including participants with GDS scores as high as 19/30 (Seidenberg et al., 2009). Further studies, particularly those involving neuroimaging measures, are needed to disentangle the respective contributions of depressive symptoms and dysexecutive functioning to the pattern of semantic memory deficit seen in the present study.

The method used to evaluate semantic memory performance may also account for discrepancies between these results and those of previous studies. Prior paradigms relied primarily on open-ended questions to evaluate semantic knowledge, such as asking participants to provide the name of different objects (Ahmed, Arnold, et al., 2008; Barbeau et al., 2012; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Whatmough et al., 2003) or famous people (Ahmed, Arnold, et al., 2008; Barbeau et al., 2012; Borg et al., 2010; Brambati et al., 2012; Clague et al., 2011; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Seidenberg et al., 2009; Vogel et al., 2005). In contrast, semantic knowledge in the present study was evaluated using a forced-choice paradigm with a dichotomous (yes/no) outcome. From a cognitive perspective, this procedure is less effortful than confrontation naming, and it is necessarily associated with a higher probability of providing the correct answer. It is thus possible that the procedure used in the present study was insufficiently sensitive to detect semantic deficits in individuals with aMCI. Using a procedure similar to the one described here, Duong and colleagues (2006) reported semantic deficits in aMCI, while Woodard and colleagues (2009) did not. To our knowledge, these two studies are the only ones aside from ours to have assessed semantic memory performance in aMCI using a forced-choice (yes/no) paradigm, and additional work is required to verify the impact of the procedure on semantic performance in individuals with cognitive impairment.

In contrast to their normal experimental task results, aMCI participants were impaired on a clinical task of semantic fluency (Consortium des Universités de Montréal et McGill, 1996) which also taps knowledge for biological items (animals). It is possible that semantic fluency is a more sensitive measure of semantic memory capacities than our experimental task. Alternatively, characteristics particular to the fluency task may account for this discrepancy: category fluency relies on many abilities that the experimental task does not, such as self-generation of responses, monitoring and clustering, as well as lexical

retrieval strategies that are probably more effortful than those required for the experimental task, which required only yes/no responses.

#### *Semantic memory in aMCI/D+*

The finding of an overall semantic memory deficit for objects in the aMCI/D+ group was consistent with our initial hypothesis, as well as with previous work showing that these participants are impaired relative to aMCI, LLD and CONT participants in their semantic knowledge for famous people (Brunet et al., 2011). As mentioned above, depressive symptoms in the aMCI/D+ group may have been associated with ineffective or disengaged prefrontal compensatory mechanisms that are thought to enable normal semantic memory performance in patients who may be vulnerable to semantic deficits. At this time, our data fail to provide robust support for this hypothesis: the aMCI/D+ subjects were only marginally different from control subjects on measures of executive functioning, and on fluency tests this group did not differ from non-depressed aMCI subjects (Table 1). Another hypothesis is that aMCI/D+ individuals may present with central semantic disturbances (in addition to semantic control deficits). In fact, semantic disturbances in aMCI have been found to result from altered anterior temporal lobe function (Joubert et al., 2010; Pineault et al., 2012), as well as from changes to anterior mesiotemporal areas including the temporal pole, the perirhinal/entorhinal cortices, and the anterior fusiform area (Barbeau et al., 2012), regions believed to reflect a candidate site for semantic representations (Barbeau et al., 2008; Simona Maria Brambati, Benoit, Monetta, Belleville, & Joubert, 2010; Patterson et al., 2007; VarghaKhadem et al., 1997). Another study also found an association between entorhinal cortex atrophy and semantic deficits in aMCI and AD (Hirni, Kivisaari, Monsch, & Taylor, 2013). So far, the only study which has investigated structural changes specifically in aMCI/D+ patients (Morin, Mouiha, Pietrantonio, Duchesne, & Hudon, 2012) found greater atrophy in the entorhinal cortex in patients with aMCI/D+ compared to those with aMCI or LLD. Clearly, additional studies are needed to directly examine the relationship between semantic memory capacities and neuroanatomical/functional changes in aMCI and aMCI/D+.

aMCI/D+ participants were impaired on the Boston Naming Test (BNT; Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983) and the semantic fluency task (Consortium des Universités de Montréal et McGill, 1996), but scored within normal ranges on the PPTT (Howard &

Patterson, 1992), which also taps knowledge for biological and/or man-made objects. This may be explained by the fact that semantic deficits may have been too mild to be detected by this test. Indeed, the PPTT may lack reliability and validity for detecting mild semantic memory deficits (Klein & Buchanan, 2009).

#### *Semantic memory in LLD*

Consistent with prior work (Brunet et al., 2011; McDermott & Ebmeier, 2009; Naismith et al., 2003), object knowledge in LLD patients in the present sample was comparable to that of controls. Their performance was equally normal on clinical measures of semantic memory (i.e., BNT, semantic fluency and PPTT).

#### *Category-specific dissociation*

The second major finding in this study was better performance on questions regarding man-made items relative to biological items. Upon closer inspection of our data, it was discovered that the category-specific effect was primarily driven by the aMCI/D+ and control groups. A category-specific effect in semantic memory tasks has been documented in numerous clinical populations, including those with AD (e.g., Duarte, Marquie, Marquie, Terrier, & Ousset, 2009; Whatmough et al., 2003), aMCI (Whatmough et al., 2003) and, to a lesser extent, in healthy older adults (e.g., Moreno-Martinez & Laws, 2008; Whatmough, Chertkow, Murtha, & Hanratty, 2002).

Two main theoretical principles of semantic processing have been proposed to explain this category effect: the correlated structure principle, and the neural structure principle. The correlated structure principle posits that representations of objects that share certain properties (e.g., made of the same substance, share the same shape) are *clustered* together in the brain. Specific disruption of these “conceptual clusters” will result in impairment for items within that cluster (Capitani, Laiacona, Mahon, & Caramazza, 2003; Mahon & Caramazza, 2009). The neural structure principle, on the other hand, proposes that object knowledge is *spread out* across a network of different brain regions (e.g., perceptual features stored in one region, functional features in another). Because it is assumed that knowledge for biological items depends primarily on their perceptual properties, while knowledge of manufactured items rather depends primarily on their functional properties, specific disruption of perceptual feature knowledge will result in disproportionate impairment for biological item knowledge (Capitani et al., 2003; Mahon &

Caramazza, 2009). Some imaging data suggest the existence of distinct neural subsystems involved in processing semantic knowledge for biological versus man-made items (Mahon & Caramazza, 2009), although there has been considerable debate regarding the consistency of these activations (Gerlach, 2007). Namely, anterior areas of the temporal cortex have been associated with knowledge of living items, while posterior and lateral areas have been linked to knowledge of tools (Mahon & Caramazza, 2009). It is well-known that AD pathology begins in anterior portions of the medial temporal lobes and proceeds posteriorly over time (Braak & Braak, 1995); as such, degradation of semantic knowledge of biological items may occur earlier in the course of the disease compared to knowledge of man-made items. This dissociation may have been particularly pronounced in individuals with aMCI/D+ due to disengaged prefrontal compensatory mechanisms, as described earlier. Future studies are needed to clarify the role of neuroanatomical changes in the category-specific effect in aMCI/D+.

It is unclear why the difference in performance between biological and man-made items did not reach significance in the aMCI group. This finding is contrary to our initial hypotheses, as well as with Whatmough and colleagues' (2003) previous findings of a category-specific effect in these individuals. However, our results are consistent with those of two prior studies which found no category-specific effects in aMCI (Brambati et al., 2006; Duong et al., 2006). Inconsistencies may be based on the fact that, in Whatmough et al.'s study, aMCI and AD patients were grouped together within clusters that were based on a measure of semantic memory (naming accuracy). Interestingly, the clusters showing poorest naming accuracy and strongest category specificity effects were also those which included the fewest aMCI patients. Alternatively, various factors relating specifically to the stimuli used in each study may have impacted results. For instance, stimulus familiarity (Brambati et al., 2006), lexical frequency and age of acquisition (Barbarotto, Capitani, & Laiacona, 2001) have been shown to influence category effects.

### *Limitations*

One limitation of this study is that aMCI/D+ participants had significantly more depressive symptoms than LLD participants as measured by the GDS, likely because all of the LLD participants were receiving treatment for major depression while this was not necessarily the case for participants in the aMCI/D+ group. However, there is evidence

that cognitive performance in depressive patients remains unchanged after treatment (Kohler, Thomas, Barnett, & O'Brien, 2010); it is therefore unlikely that this variable affected the results of the present study.

A second limitation lies in the generalization of results. Because the sample size was relatively small and exclusion criteria were stringent, participants included in this study may not be entirely representative of of aMCI, aMCI/D+ and LLD populations. Future studies should attempt to replicate the present findings using larger groups.

### **Conclusion**

The present study is the first to show that the presence of depressive symptoms in aMCI is associated with object-based semantic memory impairment. Our findings support the existence of two subgroups of aMCI, distinguishable by the presence of depressive symptoms. They also corroborate results of prior studies having found cognitive differences between aMCI, aMCI/D+ and LLD individuals (Bruce et al., 2008; Brunet et al., 2011; Dierckx et al., 2009; Hudon et al., 2008). Future studies should explore whether such differences are associated with neurobiological and neurofunctional differences.

### **Conflict of interest**

None.

### **Funding**

This work was supported by the Alzheimer Society of Canada (research grant #10 59 to CH and doctoral scholarship #10 81 to BLC) and Fonds de la recherche du Québec (Chercheur-boursier, Senior salary award to CH).

Table 1. Comparison of means and standard deviations (SD) of sociodemographic and clinical variables.

	CONT (n=25)	aMCI (n=16)	aMCI/D+ (n=16)	LLD (n=15)	F	p
<i>Participant characteristics</i>						
Sex (women/men)	21/4	9/7	7/9	12/3	$\chi^2 =$ 9.281	<b>.026</b>
Age (years)	73.0 (5.2)	71.9 (6.9)	74.4 (7.5)	72.3 (10.6)	.344	.793
Education (years)	12.9 (4.1)	13.5 (5.8)	12.3 (4.2)	13.4 (4.2)	.230	.875
<i>General cognitive functioning</i>						
MoCA (/30)	27.8 (2.0)	22.9 (2.8)*†	23.4 (2.2)*†	25.9 (3.4)	15.715	< <b>.001</b>
DRS (/144)	139.7 (2.9)	130.8 (8.3)*†	133.2 (5.1)*	137.1 (6.1)	9.559	< <b>.001</b>
<i>Cognitive complaint</i>						
QPC	1.0 (1.5)	3.5 (2.2)*	4.5 (2.0)*	3.1 (2.3)*	11.634	< <b>.001</b>
<i>Depressive symptoms</i>						
GDS (/30)	3.2 (3.2)	4.1 (2.2)	13.8 (3.6)*†§	8.9 (5.9)*§	28.856	< <b>.001</b>
<i>Vascular risk</i>						
Hachinski scale	1.1 (1.4)	0.9 (1.0)	1.4 (1.5)	2.5 (2.3)	2.802	<b>.047<sup>a</sup></b>
<i>Visual perception</i>						
BORB size-match task (/30)	27.1 (1.7)	27.3 (1.6)	25.9 (2.4)	27.1 (2.4)	1.626	.191
<i>Visuo-constructional abilities</i>						
Rey-Osterrieth Complex Figure copy (/36)	32.5 (3.2)	32.3 (2.5)	30.3 (3.0)	31.3 (4.2)	1.686	.179



*Episodic memory*

RL/RI-16 mean immediate free recall (/16)	10.4 (2.1)	3.4 (2.6)*†	5.4 (2.2)*†	9.6 (1.9)	41.530	< .001
RL/RI-16 mean immediate total recall (free + cued) (/16)	15.5 (0.7)	8.8 (4.4)*†	12.2 (2.5)*§†	14.9 (1.3)	27.142	< .001
RL/RI-16 mean delayed free recall (/16)	12.8 (2.1)	3.4 (3.7)*†	7.1 (3.0)*§†	10.9 (3.0)	36.497	< .001
RL/RI-16 mean delayed total recall (free + cued) (/16)	15.9 (0.3)	9.5 (5.1)*†	13.4 (2.2)§	15.1 (1.6)	18.525	< .001
Rey-Osterrieth Complex Figure recall (3 mins) (/36)	15.8 (4.4)	9.4 (6.7)*†	10.3 (5.7)*†	16.8 (6.6)	7.122	< .001

*Executive functions*

Stroop D-KEFS Inhibition (sec)	61.9 (11.6)	81.9 (37.0)	85.1 (34.5)	70.2 (26.2)	2.807	.047 <sup>b</sup>
Stroop D-KEFS Inhibition/switching (sec)	74.4 (17.5)	96.1 (43.6)	95.9 (30.9)	78.9 (28.5)	2.446	.072

*Language and semantic memory*

BNT (/15)	13.7 (1.7)	13.1 (1.0)	12.0 (2.6)*	13.3 (1.5)	3.004	.036
Letter (TNP) fluency	37.2 (11.2)	28.4 (12.1)	29.4 (13.5)	31.3 (11.5)	2.287	.086
Semantic fluency (animals)	21.1 (6.6)	13.4 (4.5)*	14.1 (4.3)*	16.5 (6.0)	8.072	< .001
PPTT (/52)	49.5 (2.1)	49.9 (1.6)	45.8 (12.7)	49.1 (2.9)	1.481	.227

*Note.* \* $p < 0.05$  compared to the CONT group; § $p < 0.05$  compared to the aMCI group; † $p < 0.05$  compared to the LLD group. <sup>a</sup> Individually, no group comparisons were significantly different from each other, but LLD were marginally different from CONT ( $p = .07$ ) and from aMCI ( $p = .08$ ). <sup>b</sup> aMCI/D+ were marginally different from CONT ( $p = .07$ ). MoCA = Montreal Cognitive Assessment; QPC = *Questionnaire sur la plainte cognitive* [Cognitive complaint questionnaire]; DRS = Dementia rating scale; GDS = Geriatric depression scale; BORB = Birmingham object recognition battery; RL/RI-16 = *Rappel libre/Rappel indicé à 16 items* [16-item free and cued recall]; BNT = Boston naming test; PPTT = Pyramids and palm trees test.

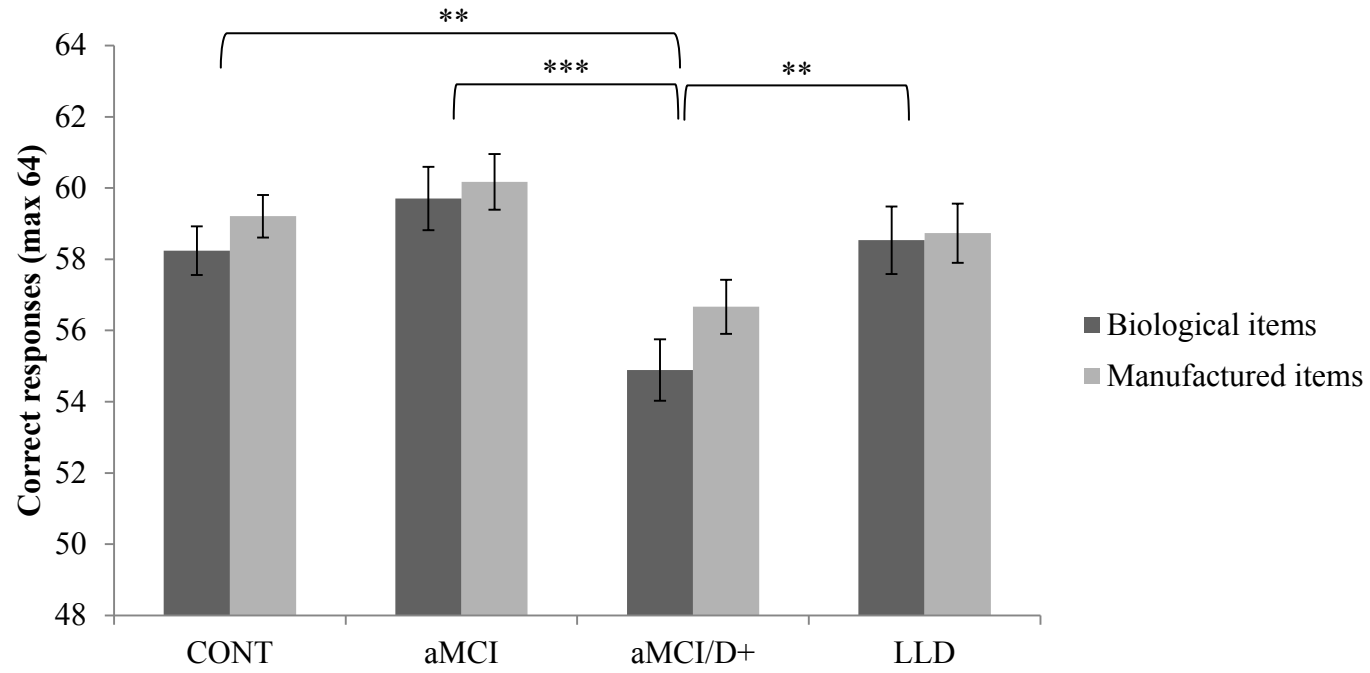


Figure 1. Mean (SE) number of correct responses to questions regarding biological and man-made items.  
*Note.* \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$ .

## References

- Adlam, A. L. R., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P., & Hodges, J. R. (2006). Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, *42*(5), 675-684.
- 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* (Vol. 44, pp. 746-752). Italy.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Barbarotto, R., Capitani, E., & Laiacona, M. (2001). Living musical instruments and inanimate body parts? *Neuropsychologia*, *39*(4), 406-414. doi: 10.1016/s0028-3932(00)00128-7
- Barbeau, E. J., Didic, M., Joubert, S., Guedj, E., Koric, L., Felician, O., . . . Ceccaldi, M. (2012). Extent and Neural Basis of Semantic Memory Impairment in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimers Disease*, *28*(4). doi: 10.3233/jad-2011-110989
- Barbeau, E. J., Taylor, M. J., Regis, J., Marquis, P., Chauvel, P., & Liegeois-Chauvel, C. (2008). Spatio temporal dynamics of face recognition. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 997-1009. doi: 10.1093/cercor/bhm140
- Borg, C., Thomas-Anterion, C., Bogey, S., Davier, K., & Laurent, B. (2010). Visual Imagery Processing and Knowledge of Famous Names in Alzheimer's Disease and MCI. *Aging Neuropsychology and Cognition*, *17*(5), 603-614. doi: 10.1080/13825585.2010.481357
- Brambati, S. M., Benoit, S., Monetta, L., Belleville, S., & Joubert, S. (2010). The role of the left anterior temporal lobe in the semantic processing of famous faces. *Neuroimage*, *53*(2), 674-681. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.045
- Brambati, S. M., Myers, D., Wilson, A., Rankin, K. P., Allison, S. C., Rosen, H. J., . . . Gorno-Tempini, M. L. (2006). The anatomy of category-specific object naming in

- neurodegenerative diseases. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(10), 1644-1653.  
doi: 10.1162/jocn.2006.18.10.1644
- 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.
- Brunet, J., Hudon, C., Macoir, J., Belleville, S., Rousseau, F., Bouchard, R. W., . . . Joubert, S. (2011). The Relation Between Depressive Symptoms and Semantic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment and in Late-Life Depression. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(5), 865-874. doi: 10.1017/s1355617711000877
- Butters, M. A., Whyte, E. M., Nebes, R. D., Begley, A. E., Dew, M. A., Mulsant, B. H., . . . Becker, J. T. (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, 61(6), 587-595.
- 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. *Cognitive Neuropsychology*, 20(3-6), 213-261. doi: 10.1080/02643290244000266
- Chertkow, H., Whatmough, C., Saumier, D., & Duong, A. (2008). Cognitive neuroscience studies of semantic memory in Alzheimer's disease *Prog Brain Res* (Vol. 169, pp. 393-407). Netherlands.
- 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* (Vol. 24, pp. 134-144). United States.
- Consortium des Universités de Montréal et McGill. (1996). *Manuel de l'examen neuropsychologique*. Montréal, QC: Étude Santé et Vieillesse au Canada
- da Silva Novaretti, T. M., D'Avila Freitas, M. I., Mansur, L. L., Nitrini, R., & Radanovic, M. (2011). Comparison of language impairment in late-onset depression and Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatrica*, 23(2), 62-68. doi: 10.1111/j.1601-5215.2011.00526.x

- Debruyne, H., Van Buggenhout, M., Le Bastard, N., Aries, M., Audenaert, K., De Deyn, P. 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*(6), 556-562. doi: 10.1002/gps.2154
- Dierckx, E., Engelborghs, S., De Raedt, R., Van Buggenhout, M., De Deyn, P. P., Verte, D., & Ponjaert-Kristoffersen, I. (2009). Verbal cued recall as a predictor of conversion to Alzheimer's disease in Mild Cognitive Impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*(10), 1094-1100. doi: 10.1002/gps.2228
- Duarte, L. R., Marquie, L., Marquie, J. C., Terrier, P., & Ousset, P. J. (2009). Analyzing feature distinctiveness in the processing of living and non-living concepts in Alzheimer's disease *Brain Cogn* (Vol. 71, pp. 108-117). United States.
- Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S. A., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *43*(9), 1266-1276. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.005
- 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. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.034
- 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), 188-195.
- Fung, D., Chertkow, H., Verret, L., Peloquin, L., & Templeman, D. (2001). Semantic knowledge for verbs, nouns, and abstract concepts in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, *47*(1-2), 275-279.
- Gainotti, G., Quaranta, D., Vita, G., & Marra, C. (2013). Neuropsychological Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease *J Alzheimers Dis*.

- Gerlach, C. (2007). A review of functional imaging studies on category specificity. *J Cogn Neurosci*, *19*(2), 296-314. doi: 10.1162/jocn.2007.19.2.296
- Gigi, A., Babai, R., Penker, A., Hendler, T., & Korczyn, A. D. (2010). Prefrontal Compensatory Mechanism May Enable Normal Semantic Memory Performance in Mild Cognitive Impairment (MCI). *Journal of Neuroimaging*, *20*(2), 163-168. doi: 10.1111/j.1552-6569.2009.00386.x
- Gonnerman, L. M., Andersen, E. S., Devlin, J. T., Kempler, D., & Seidenberg, M. S. (1997). Double dissociation of semantic categories in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, *57*(2), 254-279.
- Herrmann, L. L., Goodwin, G. M., & Ebmeier, K. P. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological Medicine*, *37*(12), 1693-1702. doi: 10.1017/s0033291707001134
- Hirni, D. I., Kivisaari, S. L., Monsch, A. U., & Taylor, K. I. (2013). Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *51*(5), 930-937.
- Howard, D., & Patterson, K. (1992). *The pyramids and palm trees test: A test for semantic access from words and pictures*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, *20*(4), 710-723.
- Jefferies, E., & Lambon-Ralph, M. A. (2006). Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain*, *129*, 2132-2147. doi: 10.1093/brain/awl153
- 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 impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *48*(4), 978-988. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.019

- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E. J., Didic, M., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behavioural Neurology, 19*(1-2), 35-40.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test* (2nd ed.). Philadelphia, PA: Lea & Febiger.
- Klein, L. A., & Buchanan, J. A. (2009). Psychometric properties of the Pyramids and Palm Trees Test. *J Clin Exp Neuropsychol* (Vol. 31, pp. 803-808). England.
- Kohler, 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. doi: 10.1017/s0033291709990833
- Lambon-Ralph, M. A., Cipolotti, L., Manes, F., & Patterson, K. (2010). Taking both sides: do unilateral anterior temporal lobe lesions disrupt semantic memory? *Brain : a journal of neurology, 133*(11), 3243-3255. doi: 10.1093/brain/awq264
- Lopez, O. L., Becker, J. T., & Sweet, R. A. (2005). Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase, 11*(1), 65-71. doi: 10.1080/13554790490896893
- Mahon, B. Z., & Caramazza, A. (2009). Concepts and categories: a cognitive neuropsychological perspective. *Annu Rev Psychol, 60*, 27-51.
- Mason, E. J., Donahue, M. J., & Ally, B. A. (2013). *Using magnetic resonance imaging in the early detection of Alzheimer's disease*, Understanding Alzheimer's Disease, Prof. Inga Zerr (Ed.), ISBN: 978-953-51-1009-5, InTech, DOI: 10.5772/54445. Available from: <http://www.intechopen.com/books/understanding-alzheimer-s-disease/using-magnetic-resonance-imaging-in-the-early-detection-of-alzheimer-s-disease>
- McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders, 119*(1-3), 1-8. doi: 10.1016/j.jad.2009.04.022

- Moreno-Martinez, F. J., & Laws, K. R. (2008). No category specificity in Alzheimer's disease: A normal aging effect. *Neuropsychology*, 22(4), 485-490. doi: 10.1037/0894-4105.22.4.485
- Morin, J.-F., Mouiha, A., Pietrantonio, S., Duchesne, S., & Hudon, C. (2012). Structural neuroimaging of concomitant depressive symptoms in amnesic mild cognitive impairment: a pilot study. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 2(1), 573-588. doi: 10.1159/000345234
- 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), 570-574.
- Naismith, S. L., Hickie, I. B., Turner, K., Little, C. L., Winter, V., Ward, P. B., . . . Parker, G. (2003). Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *J Clin Exp Neuropsychol*, 25(6), 866-877. doi: 10.1076/jcen.25.6.866.16472
- OMNILEX Database. (2006). Ottawa University. from <http://www.omnilex.uottawa.ca/>
- 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. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.530
- 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. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(12), 976-987. doi: 10.1038/nrn2277
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.
- Pineault, J., Grimault, S., Bermudez, P., Lacombe, J., Potiez, Y., Jolicoeur, P., & Joubert, S. (Published Online by Cambridge University Press: 30 March 2012). Evidence of altered neural networks underlying semantic processing in amnesic mild cognitive impairment : a MEG study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(S1), 170. doi: 10.1017/S1355617712000537



- Rogers, M. A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., . . . Kato, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*, *50*(1), 1-11. doi: 10.1016/j.neures.2004.05.003
- Seidenberg, M., Kay, C. D., Woodard, J. L., Nielson, K. A., Smith, J. C., Kandah, C., . . . Rao, S. M. (2013). Recognition of famous names predicts cognitive decline in healthy elders. *Neuropsychology*, *27*(3), 333-342. doi: 10.1037/a0032226
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Garcia, K., Gersing, K., Pieper, C., Welsh-Bohmer, K., . . . Doraiswamy, P. M. (2006). Cognitive function in late life depression: Relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biological Psychiatry*, *60*(1). doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.019
- Steffens, D. C. (2012). Depressive symptoms and mild cognitive impairment in the elderly: an ominous combination. *Biological Psychiatry*, *71*(9), 762-764. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.02.002
- 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*, 130-138.
- 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), 344-358. doi: 10.1037//0894-4105.16.3.344
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381–403). New York, NY: Academic Press.
- VarghaKhadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., VanPaesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, *277*(5324), 376-380. doi: 10.1126/science.277.5324.376

- Verma, M., & Howard, R. J. (2012). Semantic memory and language dysfunction in early Alzheimer's disease: a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(12), 1209-1217. doi: 10.1002/gps.3766
- 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. doi: 10.1159/000082352
- Whatmough, C., Chertkow, H., Murtha, S., & Hanratty, K. (2002). Dissociable brain regions process object meaning and object structure during picture naming *Neuropsychologia* (Vol. 40, pp. 174-186). England.
- Whatmough, C., Chertkow, H., Murtha, S., Templeman, D., Babins, L., & Kelner, N. (2003). The semantic category effect increases with worsening anomia in Alzheimer's type dementia. *Brain and Language*, 84(1), 134-147.
- Woodard, J. L., Seidenberg, M., Nielson, K. A., Antuono, P., Guidotti, L., Durgerian, S., . . . Rao, S. M. (2009). Semantic memory activation in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 132(Pt 8), 2068-2078.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale - a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49.

## **Chapitre V : Discussion générale et conclusions**

En considération du contexte démographique actuel, caractérisé par un vieillissement de la population et par une croissance du nombre de personnes qui développent la MA (Société Alzheimer du Canada, 2010), il est de plus en plus important de s'intéresser à la phase prodromique de cette maladie. En effet, la MA représente un important fardeau économique pour la société canadienne (Société Alzheimer du Canada, 2010) ainsi qu'un fardeau psychosocial pour les proches des patients (Parks & Novielli, 2000). Il serait possible de réduire les coûts économiques et psychosociaux associés à cette maladie en freinant sa progression (Herrmann et al., 2010). Pour ce faire, le diagnostic précoce de la maladie est crucial. En effet, le diagnostic précoce de la MA permet d'envisager l'implantation d'interventions hâtives, ce qui favorise leur efficacité (Dubois et al., 2007).

Bon nombre de chercheurs ont étudié le TCLa et la DEP, deux syndromes qui sont associés à un risque accru de développer la MA (Albert et al., 2011; Gauthier et al., 2006; Ownby et al., 2006). Le TCLa et la DEP demeurent des concepts très hétérogènes, puisque ce ne sont pas tous les patients avec l'un ou l'autre de ces syndromes qui développeront la MA. De plus, ces syndromes comportent une variété de symptômes cognitifs et neuropsychiatriques pouvant influencer le profil neuropsychologique ainsi que le déclin cognitif (Steffens, 2012). Pour le clinicien, donc, le diagnostic précoce de la MA peut représenter un défi important. Il est essentiel de mieux caractériser la phase prodromique de la MA afin de pouvoir identifier les personnes qui sont le plus à risque de développer cette démence et leur prodiguer des soins spécialisés.

La présente thèse avait pour objectif de contribuer à la caractérisation de la phase prodromique de la MA en clarifiant l'association entre les symptômes cognitifs et dépressifs chez les patients à risque élevé de déclin. Pour ce faire, des individus avec TCLa, TCLa/D+ et DEP, ainsi que des participants CONT, ont été systématiquement comparés dans trois expériences visant à mieux comprendre comment les symptômes dépressifs modulent les performances des patients au niveau de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique. La première étude a comparé les performances des participants en mémoire épisodique à l'aide d'une tâche incluant des mots émotionnels (positifs, négatifs) et neutres. De plus, puisque que la nature des stimuli peut influencer l'effet de l'émotion sur les performances mnésiques (Leclerc & Kensinger, 2011), la deuxième étude visait à

reproduire les résultats de la première à l'aide d'une tâche utilisant des images de scènes positives, négatives et neutres. L'effet de l'intensité émotionnelle des images a également été évalué dans cette tâche, puisque des recherches ont montré que cette variable peut moduler l'effet de la valence émotionnelle sur les performances mnésiques (Moritz et al., 2008). Cette deuxième étude a finalement estimé l'effet du passage du temps sur la capacité des participants à rappeler des images émotionnelles ou neutres. Dans une troisième étude, les performances de groupes TCLa, TCLa/D+, DEP et CONT ont été comparées dans une tâche de mémoire sémantique évaluant les connaissances sur les propriétés catégorielles, perceptives (générales et spécifiques) et fonctionnelles/encyclopédiques d'objets biologiques et manufacturés.

Les résultats de ces trois expériences montrent globalement que le profil cognitif d'individus avec TCLa, TCLa/D+ et DEP se distingue au niveau du type d'informations émotionnelles rappelées et au niveau des connaissances sémantiques d'objets biologiques et manufacturés. Ainsi, cette thèse fournit des preuves que les symptômes dépressifs modulent les performances en mémoire épisodique et en mémoire sémantique chez les patients en phase prodromique de la MA, et suggère que les patients avec TCLa/D+ pourraient constituer un groupe ou sous-groupe nosologique distinct du TCLa et de la DEP.

Les prochaines sections rappellent les principaux résultats des trois études de cette thèse. Une interprétation générale de ces résultats est aussi présentée.

### **Étude 1 : Mémoire de mots émotionnels**

Dans l'Étude 1, des patients avec TCLa, TCLa/D+ ou DEP, ainsi que des participants CONT, ont d'abord jugé de la valence émotionnelle (sur une échelle de 1 = très négatif à 9 = très positif) de 36 mots. Immédiatement après cette phase d'encodage implicite ainsi que 20 minutes plus tard, ils ont effectué un rappel libre de même qu'une tâche de reconnaissance des mots étudiés. Au rappel libre immédiat, les résultats ont révélé que relativement aux mots neutres : 1) les sujets CONT ont eu un meilleur rappel des mots émotionnels en général (positifs et négatifs); 2) les personnes TCLa ont eu un meilleur rappel des mots positifs; 3) les individus TCLa/D+ ont eu un meilleur rappel des mots émotionnels en général; et enfin 4) les patients avec une DEP ont eu un meilleur rappel des mots négatifs. Au rappel libre différé, tous les groupes ont démontré un meilleur rappel des

items émotionnels en général comparativement aux items neutres. En ce qui concerne la phase de reconnaissance, le groupe TCLa a démontré une meilleure sensibilité pour les mots neutres qu'émotionnels, et une meilleure sensibilité pour les mots négatifs que positifs.

## **Étude 2 : Mémoire d'images émotionnelles**

Dans l'Étude 2, des groupes TCLa, TCLa/D+, DEP et CONT ont coté la valence (sur une échelle de 1=très négatif à 9=très positif) et l'intensité (sur une échelle de 1 = pas intense à 9 = très intense) émotionnelle de 30 images tirées de la banque IAPS (Lang et al., 2005). Après cette phase d'encodage implicite, ainsi que 20 minutes et une semaine plus tard, les participants ont effectué un rappel libre des images étudiées. Des régressions logistiques estimant l'association entre chaque cote de valence et la performance mnésique ont révélé que les cotes de valence émotionnelle positive et négative étaient associées à de meilleures performances aux rappels libres immédiat et différé (20 min et une semaine) dans les groupes CONT et TCLa. Dans le groupe TCLa/D+, les cotes négatives étaient associées à une meilleure performance au rappel une semaine plus tard seulement. Aucune cote de valence n'était associée au rappel libre dans le groupe DEP. Ensuite, des régressions logistiques estimant l'association entre l'intensité émotionnelle des images et la performance mnésique ont révélé que l'intensité était positivement associée au rappel des items positifs chez les CONT et TCLa, ainsi qu'au rappel des items négatifs chez les TCLa/D+ et DEP.

### *Discussion des résultats des Études 1 et 2*

Globalement, les résultats des Études 1 et 2 sont très cohérents avec ceux d'autres études sur le vieillissement normal et le TCLa. En effet, les personnes âgées saines démontrent sur plusieurs types de tâches de mémoire émotionnelle un meilleur rappel d'items positifs et négatifs par rapport aux items neutres (Kensinger et al., 2002). Des études antérieures auprès d'individus avec un TCLa ont rapporté un meilleur rappel d'items positifs que neutres (Marreneca et al., 2006; Werheid et al., 2010, expérience 3), comme c'est le cas au rappel immédiat de l'Étude 1. Les études précédentes ont aussi montré un meilleur rappel d'items positifs et négatifs comparativement aux neutres (Brueckner & Moritz, 2009; Nieuwenhuis-Mark et al., 2009; Wang et al., 2013), comme c'est le cas au

rappel différé de l'Étude 1 et dans toutes les phases de rappel de l'Étude 2. Il n'est pas clair, toutefois, pourquoi les participants TCLa ont démontré un biais positif dans seulement une (rappel immédiat de l'Étude 1) des cinq conditions de rappel au travers des deux études. Il est possible que le simple passage du temps fasse en sorte que le matériel émotionnel en général soit globalement mieux rappelé que les items positifs seulement au rappel différé de l'Étude 1, tel qu'observé chez les sujets sains (Fischer et al., 2010; LaBar & Phelps, 1998; Sharot & Phelps, 2004). Dans l'Étude 2, l'absence de biais uniquement positif pourrait être due à la nature des stimuli : en effet, le biais positif est plus facilement détecté dans les tâches de mémoire de mots que dans les tâches de mémoire d'images (Leclerc & Kensinger, 2011). Néanmoins, les écrits scientifiques auprès de cette population font mention d'autant d'études ayant rapporté un meilleur rappel d'items positifs et négatifs que neutres (Brueckner & Moritz, 2009; Nieuwenhuis-Mark et al., 2009; Wang et al., 2013) que d'études ayant rapporté un meilleur rappel d'items positifs seulement (Marreneca et al., 2006; Werheid et al., 2010, expérience 3). Les conditions favorables à chaque type de biais ne sont donc pas claires, et d'autres études auprès d'individus avec TCLa seront nécessaires pour élucider davantage cette question.

Les résultats chez les groupes TCLa/D+ et DEP sont moins cohérents. Plus particulièrement, le groupe TCLa/D+ a manifesté un biais émotionnel général dans la tâche utilisant des mots, mais dans la tâche utilisant des images, la valence négative était associée au rappel seulement après une semaine. Le groupe DEP, quant à lui, a manifesté un biais négatif dans la tâche de mots, alors que la valence n'avait aucune influence sur le rappel dans la tâche d'images. Or, les symptômes dépressifs sont généralement associés à un biais mnésique négatif robuste chez les jeunes adultes (Colombel, 2007). Certains auteurs (p.ex., Mah & Pollock, 2010) ont soulevé la possibilité que ce biais s'estompe avec l'âge, possiblement en lien avec des altérations du système limbique qui surviennent au cours du vieillissement (Alexopoulos et al., 2013). Ces changements pourraient être plus évidents dans certains types de tâches (p.ex., celles impliquant des images) que d'autres (p.ex., celles impliquant des mots). Cette hypothèse reste à être vérifiée, toutefois, puisque nos connaissances sur les performances mnésiques des patients TCLa/D+ et DEP dans des tâches de nature émotionnelle sont actuellement limitées. En effet, outre les expériences

décrites dans la présente thèse, aucune ne s'est encore intéressée au biais congruent à l'humeur ni dans le TCLa/D+, ni dans la DEP.

Par ailleurs, les patients présentant des symptômes dépressifs pourraient être plus sensibles aux effets de l'intensité qu'aux effets de valence dans les tâches de la mémoire émotionnelle, ce qui expliquerait l'association entre les performances mnésiques et l'intensité (mais pas la valence) dans l'Étude 2. Une expérience de Moritz et ses collègues (2008) suggère en effet que le biais négatif dans la dépression est modulé par l'intensité émotionnelle des stimuli. Cette expérience a révélé que les performances mnésiques d'adultes déprimés sont meilleures pour les stimuli qu'ils jugent comme étant émotionnellement intenses et congruents à l'humeur. Ces résultats concordent globalement avec les résultats de l'Étude 2. Il est possible qu'en ayant évalué l'intensité des stimuli dans l'Étude 1, un effet semblable se serait manifesté, mais des études comparant systématiquement l'influence de la valence et de l'intensité sur la mémoire de mots émotionnels seront nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Finalement, des études ont démontré que le traitement cognitif de la valence et de l'intensité s'effectue via différents circuits neuronaux : l'évaluation de la valence émotionnelle est associée à une activation des régions préfrontales, tandis que l'évaluation de l'intensité est associée à une activation de l'amygdale (Kensinger, 2004). Or, l'altération des processus préfrontaux est une caractéristique reconnue de la dépression (Herrmann et al., 2007), et la cooccurrence de TCLa et symptômes dépressifs a également été associée à une atrophie des structures du cortex préfrontal (Xie et al., 2012). Bien que les symptômes dépressifs soient également liés à des altérations du système limbique, les structures principalement affectées demeurent celles du cortex préfrontal (Shimony et al., 2009). Ainsi, il est possible que la force de l'association entre les performances mnésiques et la valence des images ait été réduite en raison de processus préfrontaux altérés auprès des groupes TCLa/D+ et DEP, comparativement à leur association avec l'intensité qui pourrait avoir été moins affectée.

En somme, les Études 1 et 2 sont les premières à se pencher sur les performances mnésiques dans des tâches émotionnelles chez les individus avec un TCLa/D+ ou une DEP. Pour l'instant, donc, les interprétations des résultats de cette thèse demeurent spéculatives,



et il sera essentiel de poursuivre les recherches en cette matière avant de pouvoir tirer de conclusions plus fermes.

### *Utilisation d'analyses statistiques différentes pour les Études 1 et 2*

Les données des Études 1 et 2 ont fait l'objet d'analyses statistiques considérablement différentes. Pour l'Étude 1, l'analyse statistique regroupant les mots par valence émotionnelle prédéterminée et comparant les performances mnésiques moyennes des groupes semblait la chose la plus simple et parcimonieuse à faire. Ce choix était justifié par le fait que les cotations subjectives concordaient avec les catégories de valence prédéterminées. Pour l'Étude 2, des analyses statistiques différentes ont dû être effectuées. D'abord, il y avait beaucoup plus de variabilité dans la perception subjective des images que des mots : dans plusieurs cas, les participants attribuaient aux images des cotes qui ne correspondaient pas à la catégorie de valence établie selon les normes IAPS. De plus, sachant que l'influence de la valence émotionnelle sur le traitement cognitif est plus prononcée pour les mots que pour les images (Leclerc & Kensinger, 2011), l'influence de la valence émotionnelle sur le rappel d'images était, en toute probabilité, plus difficile à détecter que dans la tâche de mots. Ainsi, des analyses différentes ont été effectuées afin d'augmenter la précision des estimés et, par conséquent, la puissance statistique. Les images ont donc été considérées comme des observations indépendantes associées à deux cotes subjectives (c.-à-d., une cote de valence et une cote d'intensité variant chacune de 1 à 9) ainsi qu'à un score dichotomique de performance en mémoire épisodique (image rappelée ou non). Au-delà de son impact sur la précision et sur la puissance statistique, cette procédure a permis de répondre directement à la question suivante : est-ce que le fait de tenir compte de la valence et de l'intensité d'une image émotionnelle augmente la probabilité qu'elle soit rappelée? Ces analyses ont produit des résultats intéressants car elles ont permis de détecter des associations significatives entre les performances mnésiques et les propriétés émotionnelles des stimuli, là où des analyses de comparaison de moyennes ne le permettaient pas.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> En effet, des analyses de comparaison de moyennes ont été effectuées dans l'Étude 2 et les résultats ne confirmaient pas les hypothèses *a priori*.

### **Étude 3 : Mémoire sémantique**

Dans l'Étude 3, une tâche de mémoire sémantique a été administrée à des participants TCLa, TCLa/D+, DEP et CONT pour évaluer les connaissances catégorielles, perceptives générales, perceptives spécifiques et fonctionnelles/encyclopédiques de 16 objets biologiques et 16 objets manufacturés. Les résultats ont révélé que seul le groupe TCLa/D+ était déficitaire dans cette tâche, alors que les résultats des groupes TCLa et DEP se comparaient à ceux du groupe CONT. De plus, on a noté une dissociation catégorielle entre les questions sur les items biologiques (moins bien réussies) et celles sur les items manufacturés (mieux réussies). Aucune interaction entre les facteurs Groupe et Type de connaissance n'a été mise en évidence.

Les résultats de l'Étude 3 concordent avec ceux d'une étude antérieure (Brunet et al., 2011) qui a démontré un déficit des connaissances générales sur les personnes célèbres chez les patients avec TCLa/D+, mais pas chez les patients avec TCLa ou DEP. Hormis les travaux de Brunet et al. (2011) et l'Étude 3 de la présente thèse, seulement deux autres études ont montré des performances sémantiques intactes dans le TCLa (Gigi et al., 2010; Woodard et al., 2009). De façon générale, les études antérieures ont plutôt rapporté des déficits sémantiques auprès de ces patients (Adlam et al., 2006; Ahmed, Arnold, et al., 2008; Barbeau et al., 2012; Borg et al., 2010; Brambati et al., 2012; Clague et al., 2011; Dudas et al., 2005; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Murphy et al., 2006; Seidenberg et al., 2009; Whatmough et al., 2003). Les caractéristiques des échantillons TCLa inclus dans les études antérieures pourraient être à la source des divergences entre leurs résultats et ceux présentés dans cette thèse. En effet, puisque les symptômes dépressifs sont présents dans environ la moitié des cas de TCLa et qu'ils se manifestent parfois sous le seuil cliniquement significatif (Lopez et al., 2005), il est possible que plusieurs études précédentes aient inclus par inadvertance des patients avec TCLa/D+. En effet, parmi les 15 études recensées qui rapportent des déficits sémantiques dans le TCLa, 12 ne rapportent aucune information sur la dépression (Adlam et al., 2006; Borg et al., 2010; Clague et al., 2011; Whatmough et al., 2003) ou sur les symptômes dépressifs sous-cliniques (Ahmed, Arnold, et al., 2008; Barbeau et al., 2012; Dudas et al., 2005; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Murphy et al., 2006; Thompson et al., 2002; Vogel et al., 2005). Trois ont inclus les cas non-majeurs de dépression (Duong, Whitehead,

Hanratty, & Chertkow, 2006; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Seidenberg et al., 2009), mais certains de ces patients avaient tout de même des scores au GDS allant jusqu'à 19/30 (Seidenberg et al., 2009), score plus élevé que le score moyen des patients TCLa/D+ dans la présente étude (GDS moyen = 13,17/30). Compte tenu de l'association entre les symptômes dépressifs et les déficits sémantiques dans le TCLa/D+ (ainsi que l'absence de déficit dans le TCLa) dans l'Étude 3, il n'est pas surprenant que les études ayant inclus des cas non-majeurs de dépression dans leurs échantillons aient trouvé des déficits sémantiques chez leurs patients. En effet, les résultats de la présente thèse suggèrent fortement que les déficits sémantiques chez les TCLa sont associés à la symptomatologie dépressive de ce syndrome, et il est essentiel que les devis de recherches futures tiennent compte de ces symptômes.

Des différences au niveau des stimuli pourraient également expliquer les divergences entre les résultats de la présente thèse et ceux d'études précédentes. Les études antérieures utilisaient principalement une procédure de dénomination orale pour évaluer les connaissances sémantiques, demandant aux participants de fournir le nom correspondant à un objet (Ahmed, Arnold, et al., 2008; Barbeau et al., 2012; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Whatmough et al., 2003) ou à une personne célèbre (Ahmed, Arnold, et al., 2008; Barbeau et al., 2012; Borg et al., 2010; Brambati et al., 2012; Clague et al., 2011; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Seidenberg et al., 2009; Vogel et al., 2005). En revanche, les connaissances sémantiques dans l'Étude 3 étaient évaluées par des questions menant à une réponse dichotomique (oui/non) et le nom du concept évalué était présenté aux participants. Cette procédure demande moins de ressources cognitives que la dénomination orale d'un concept, et implique une probabilité plus élevée de fournir une bonne réponse. Il est ainsi possible que la procédure utilisée dans l'Étude 3 n'ait pas été assez sensible pour détecter des déficits sémantiques auprès d'individus avec TCLa. Seulement deux études antérieures ont employé une procédure menant à une réponse dichotomique, l'une trouvant des déficits sémantique chez les patients TCLa (Duong et al., 2006) et l'autre n'en trouvant pas (Woodard et al., 2009). Des travaux supplémentaires devront vérifier l'impact de la procédure sur les performances sémantiques chez des individus avec troubles cognitifs.

## **Symptômes dépressifs et fonctionnement cognitif dans le prodrome de la MA**

La présente thèse montre que les symptômes dépressifs modulent les performances cognitives des individus avec un TCLa/D+ dans des tâches de mémoire épisodique et de mémoire sémantique. Le traitement cognitif de l'information chez les patients avec un TCLa/D+ se distingue donc de celui avec un TCLa ou une DEP. Une fois cette constatation établie, il y a lieu de se questionner sur les processus ou mécanismes qui expliquent ces différences entre les groupes. Pour ce faire, il est nécessaire de se pencher sur les études effectuées dans la dépression majeure afin de comprendre l'influence des symptômes neuropsychiatriques sur la cognition. Les recherches dans ce domaine ont généralement considéré les processus exécutifs altérés pour expliquer les dysfonctions cognitives chez l'adulte déprimé. En effet, il a été montré que dans la dépression, les performances dans plusieurs types de tâches cognitives dépendent de l'intégrité des structures préfrontales et des fonctions exécutives. Par exemple, dans les tests de mémoire épisodique, les problèmes manifestés par les patients déprimés se situent principalement au niveau du rappel libre d'informations (Herrmann et al., 2007), capacité qui repose fortement sur les fonctions exécutives puisqu'elle nécessite la recherche, la sélection et la récupération d'items cibles parmi des items concurrents en mémoire. Dans les tests de mémoire sémantique, les principales difficultés des patients déprimés se situent au niveau de l'évocation lexicale sous critère sémantique et de la dénomination orale d'objets (Herrmann et al., 2007). Ces tâches impliquent notamment la recherche, la sélection et la récupération d'informations dans le réseau sémantique, ainsi que des stratégies d'organisation sémantique.

En somme, dans les tests de mémoire épisodique, les symptômes dépressifs influencent la quantité d'informations rappelées, principalement lors du rappel libre. Des problèmes exécutifs associés aux symptômes dépressifs, tel le manque d'initiative et/ou de motivation, peuvent contribuer à une diminution de la capacité des patients à générer de bonnes stratégies de rappel. En fait, lorsque les patients DEP bénéficient d'un soutien à ce niveau (p.ex., à l'aide d'un indiçage) pour réduire la charge exécutive, les performances mnésiques se normalisent (Dierckx et al., 2007a; Fossati et al., 2004).

La contribution des fonctions exécutives aux tâches de mémoire épisodique est accrue lorsque les stimuli comportent une valence émotionnelle. En effet, le biais positif démontré auprès de sujets sains serait le résultat de processus cognitifs contrôlés visant à réguler à la hausse l'influence de stimuli à valence positive et réguler à la baisse l'influence de stimuli à valence négative (Kensinger & Leclerc, 2009; Mather & Carstensen, 2005; Mather & Knight, 2005). Des recherches ont montré par ailleurs que les adultes qui obtiennent les meilleurs résultats sur des tests exécutifs sont les plus susceptibles de montrer un effet de positivité dans les tests de mémoire épisodique (Mather & Knight, 2005). De plus, lorsqu'on impose une limite sur les capacités de contrôle cognitif d'adultes sains (p.ex., en leur demandant d'effectuer une tâche d'attention divisée), l'effet de positivité disparaît (Mather & Knight, 2005). En revanche, le biais négatif manifesté par les adultes déprimés sur ce type de test serait le résultat d'une désactivation des processus contrôlés, qui laisse place à un traitement cognitif plutôt automatique et involontaire (Colombel, 2007). De plus, il semble y avoir un lien entre la sévérité des symptômes dépressifs et la capacité à réguler le biais affectif par des processus contrôlés. Chez les individus dysphoriques ne présentant pas de dépression clinique, le biais négatif est réduit, voire absent (Colombel, 2007). Ainsi, au-delà de l'influence sur la *quantité* d'informations rappelées dans les tests de mémoire épisodique, les fonctions exécutives jouent également un rôle sur leur *qualité* ou sur la nature des informations rappelées.

L'association entre les symptômes dépressifs et l'altération des processus exécutifs dans les groupes TCLa/D+ et DEP pourrait expliquer certains résultats de la présente thèse. Considérons d'abord les Études 1 et 2. Tel que mentionné plus haut, l'intégrité des capacités exécutives est essentielle pour 1) permettre des performances normales en rappel libre d'informations en mémoire épisodique; 2) réduire l'influence de stimuli à valence négative; 3) augmenter l'influence de stimuli à valence positive. On note que, dans ces trois sphères, les groupes TCLa/D+ et DEP montraient des performances anormales relativement aux CONT (au niveau du rappel libre d'informations, ainsi qu'au niveau des items positifs et négatifs rappelés) et relativement aux TCLa (au niveau des items positifs et négatifs rappelés). En effet, les processus cognitifs contrôlés nécessaires à la récupération d'items en mémoire ainsi qu'à la régulation affective étaient possiblement moins efficaces

chez ces deux groupes. À titre exploratoire, cette hypothèse a été testée avec les données des Études 1 et 2 de la présente thèse (Tableau 1).

Tableau 1. Corrélations de Pearson entre les performances exécutives et mnésiques des Études 1 (mots) et 2 (images).

	CONT	TCLa	TCLa/D+	DEP
<b>Score Z composite : Erreurs Stroop D-KEFS<sup>a</sup></b>				
Rappel immédiat (mots positifs)	-.352	-.384	-.349	-.220
Rappel immédiat (mots négatifs)	-.213	-.379	-.350	-.330
Rappel immédiat (mots neutres)	-.188	-.266	.038	-.271
Rappel immédiat (images positives)	-.077	-.322	-.123	-.080
Rappel immédiat (images négatives)	.079	-.176	-.133	-.349
Rappel immédiat (images neutres)	.232	-.155	.195	.286
Rappel différé (mots positifs)	-.254	<b>-.444*</b>	-.173	-.314
Rappel différé (mots négatifs)	-.261	<b>-.457*</b>	-.299	<b>-.590*</b>
Rappel différé (mots neutres)	-.340	-.338	.038	-.034
Rappel différé (images positives)	-.321	-.088	-.244	-.213
Rappel différé (images négatives)	.227	-.077	.034	-.317
Rappel différé (images neutres)	.127	-.303	.233	-.002
Rappel une semaine (images positives)	-.225	-.162	-.421	-.302
Rappel une semaine (images négatives)	.192	-.127	-.326	-.410
Rappel une semaine (images neutres)	-.021	-.163	-.266	-.283
<b>Score Z composite : Temps Stroop D-KEFS<sup>b</sup></b>				
Rappel immédiat (mots positifs)	-.270	-.262	<b>-.523*</b>	<b>-.608*</b>
Rappel immédiat (mots négatifs)	-.266	-.145	-.442	<b>-.499*</b>
Rappel immédiat (mots neutres)	-.329	<b>-.444*</b>	-.384	-.425
Rappel immédiat (images positives)	.241	-.288	.101	<b>-.551*</b>
Rappel immédiat (images négatives)	.284	-.299	.110	<b>-.676**</b>
Rappel immédiat (images neutres)	.399	-.218	-.193	-.325
Rappel différé (mots positifs)	-.174	-.205	-.094	-.461
Rappel différé (mots négatifs)	.061	-.130	-.177	-.494
Rappel différé (mots neutres)	-.169	-.053	-.384	-.347
Rappel différé (images positives)	.057	-.348	-.204	<b>-.593*</b>
Rappel différé (images négatives)	.442	-.273	-.291	-.449
Rappel différé (images neutres)	.387	-.218	.258	-.298
Rappel une semaine (images positives)	-.137	-.027	-.406	<b>-.624*</b>
Rappel une semaine (images négatives)	.342	-.148	-.433	-.445
Rappel une semaine (images neutres)	-.189	-.296	-.203	-.464

Notes. <sup>a</sup>Score Z composite : Erreurs Stroop D-KEFS = ((Erreurs Stroop D-KEFS condition 3 + Erreurs Stroop D-KEFS condition 4) / 2) - moyenne du groupe CONT / écart-type du groupe CONT. <sup>b</sup>Score Z composite : Temps Stroop D-KEFS = ((Temps Stroop D-KEFS condition 3 + Temps Stroop D-KEFS condition 4) / 2) - moyenne du groupe CONT / écart-type du groupe CONT. \* $p < .05$ . \*\* $p < .001$ .

Deux scores Z composites ont été calculés : l'un composé du nombre d'erreurs aux conditions 3 (inhibition) et 4 (alternance) du Stroop D-KEFS, et l'autre composé du temps total pris pour effectuer ces mêmes conditions. Les corrélations entre ces scores Z et les performances mnésiques ont ensuite été vérifiées. Aucune association définitive n'a été mise en évidence entre les capacités exécutives et les performances mnésiques, mais des corrélations significatives étaient présentes pour plusieurs mesures de mémoire chez les DEP. Dans ce groupe, le score composite d'Erreurs était inversement associé au rappel différé de mots négatifs, et le score composite de Temps était inversement associé au rappel immédiat de mots et d'images émotionnels, ainsi qu'au rappel différé et une semaine plus tard d'images positives. Ainsi, plus les DEP prennent du temps à effectuer le Stroop (ce qui suggère la présence de troubles exécutifs), moins bonnes sont leurs performances mnésiques pour les images émotionnelles. Des recherches plus approfondies auprès de participants avec TCLa, TCLa/D+ et DEP permettront de clarifier la contribution des fonctions exécutives au biais émotionnel chez ces trois groupes. À cette fin, une tâche de Stroop émotionnel a été conçue dans notre laboratoire; les résultats de cette expérience, qui est toujours en cours, contribueront à élucider cette question.

Les fonctions exécutives ont également un rôle à jouer dans les capacités sémantiques. En effet, trois études de neuroimagerie confirment que les capacités exécutives sont associées aux performances sémantiques chez les individus avec TCLa et que les performances en mémoire sémantique sont associées à une hyperactivation des régions préfrontales (Gigi et al., 2010; Pineault et al., 2012; Woodard et al., 2009). Gigi et al. (2010) ont interprété cette hyperactivation frontale comme reflétant un processus cérébral compensatoire servant possiblement à pallier l'avancée des lésions au niveau du lobe temporal antérieur<sup>2</sup> (Barbeau et al., 2012; Joubert et al., 2010; Pineault et al., 2012). À l'inverse, les atteintes cérébrales des patients avec DEP se situent principalement au niveau des régions frontales, et des anomalies temporales sont observées moins fréquemment (Sexton, Mackay, & Ebmeier, 2013). Ainsi, seulement la combinaison d'anomalies temporales antérieures et préfrontales pourrait être associée à des déficits sémantiques.

---

<sup>2</sup> Le lobe temporal antérieur est un site candidat pour les représentations sémantiques (Barbeau et al., 2008; Brambati, Benoit, Monetta, Belleville, & Joubert, 2010; Patterson, Nestor, & Rogers, 2007; VarghaKhadem et al., 1997).

C'est possiblement le cas des individus avec TCLa/D+, qui pourraient présenter des lésions frontales (comme dans la DEP; Sexton et al., 2013) ainsi que des lésions temporales (comme dans le TCLa; Leal & Yassa, 2013). En effet, l'Étude 3 a révélé des performances sémantiques déficitaires seulement auprès de patients avec TCLa/D+, alors que les performances des groupes TCLa et DEP étaient normales. Le groupe TCLa/D+ était également marginalement déficitaire par rapport aux sujets CONT sur la condition d'inhibition du Stroop ( $p = .07$ ; Étude 3, Tableau 1, p. 103), alors que les capacités exécutives des groupes TCLa et DEP se rapprochaient de celles du groupe CONT. La possibilité que ces performances soient associées à une combinaison d'anomalies temporales antérieures et préfrontales devra être examinée dans des recherches futures utilisant la neuroimagerie par résonance magnétique (structurelle ou fonctionnelle). Des protocoles utilisant les potentiels évoqués cognitifs pourraient également être utilisés pour investiguer cette question.

### **Apports théoriques**

Les résultats des expériences de la présente thèse peuvent être interprétés dans un contexte théorique plus large. Notamment, ils apportent un certain éclairage aux postulats de la théorie du biais MCM (Blaney, 1986). Les résultats des Études 1 et 2 confirment à plusieurs égards cette théorie, qui affirme que les stimuli ayant une valence congruente à l'humeur sont mieux appris et récupérés que les stimuli ayant une valence discordante à l'humeur (Blaney, 1986). Dans cette thèse, les personnes avec DEP montraient en effet un meilleur rappel de mots négatifs que neutres (Étude 1), et la valence négative (mais pas positive) était associée chez elles à la probabilité de rappeler une image intense au plan émotionnel (Étude 2). Chez les personnes avec TCLa/D+, aucun biais MCM n'a été mis en évidence dans l'Étude 1; toutefois, la valence négative (mais pas positive) était associée au rappel dans l'Étude 2. Pour expliquer l'absence de MCM chez les participants avec TCLa/D+ dans l'Étude 1, il apparaît essentiel de spécifier ici que la nature du biais émotionnel auprès d'échantillons d'individus déprimés semble dépendre de la sévérité des symptômes dépressifs. Dans une revue des écrits à ce sujet, Colombel (2007) a rapporté que les sujets dysphoriques (c'est-à-dire, qui ne souffraient pas de dépression cliniquement significative) mémorisent aussi bien l'information positive que négative. Le biais négatif,



tel que défini par un meilleur rappel des items négatifs que positifs ou neutres, serait observé principalement chez les personnes cliniquement déprimées (Colombel, 2007). Les atteintes exécutives seraient responsable de ce phénomène : les patients sévèrement déprimés présentent généralement une dysfonction exécutive plus sévère que les patients dysphoriques, ce qui rendrait plus difficile la régulation de leurs réactions affectives aux stimuli émotionnels (Colombel, 2007). Dans les Études 1 et 2, les participants avec TCLa/D+ présentaient des symptômes dépressifs sous-cliniques et ne rencontraient pas les critères d'une dépression majeure au sens du DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). Ainsi, il est possible que les symptômes dépressifs présentés par ce groupe n'aient pas été assez importants pour engendrer un biais négatif dans l'Étude 1. Il est possible qu'un biais négatif plus important puisse avoir été mis en évidence en présence de symptômes dépressifs plus sévères. La présence du biais négatif dans l'Étude 2 peut être expliquée par l'utilisation d'images : il a été démontré que ce type de stimuli est plus résistant à la régulation affective (Leclerc & Kensinger, 2011). Les postulats de la théorie MCM devraient probablement être révisés pour tenir compte non seulement de la nature de l'humeur, mais aussi de la sévérité des caractéristiques associées à cette humeur.

En outre, les résultats de l'Étude 3 contribuent aux modèles théoriques de la mémoire sémantique. Notamment, les données de cette thèse confirment l'existence d'un effet de catégorie; en effet, un tel effet a été observé et il était en grande partie attribuable au groupe TCLa/D+. Rappelons que l'effet de catégorie correspond à de meilleures performances sémantiques dans les tâches évaluant les connaissances d'items manufacturés comparativement à celles évaluant les connaissances d'objets biologiques. Cet effet a été observé dans les cohortes de personnes âgées saines (p.ex., Moreno-Martinez & Laws, 2008; Whatmough et al., 2002) ainsi que chez les personnes avec TCLa (Whatmough et al., 2003). L'étude 3 est la première à montrer cet effet dans le groupe TCLa/D+.

### **Apports cliniques**

Les résultats de la présente thèse constituent une étape importante dans la clarification des sources d'hétérogénéité du prodrome de la MA. Ils définissent des caractéristiques propres à un sous-groupe de patients à risque de développer la MA, ceux avec TCLa/D+, relativement aux individus avec TCLa ou DEP. Notamment, le TCLa/D+

semble être un groupe différent du groupe TCLa en ce sens que leurs performances cognitives se distinguent sur le plan du type d'information rappelée lors de tâches de mémoire épisodique émotionnelle et sur le plan de leurs capacités sémantiques. Le TCLa/D+ se distingue aussi de la DEP puisqu'on note, entre ces deux groupes, certaines différences quant au type d'information rappelée lors de tâches de mémoire épisodique émotionnelle, et des différences plus importantes encore au niveau de la mémoire sémantique.

Il y a lieu de proposer que le TCLa/D+ soit une manifestation prodromique de la MA au même titre que les syndromes de TCLa et de DEP, mais dont la symptomatologie cognitive diffère à certains égards. De plus, puisque les performances cognitives sont le reflet de l'intégrité et du fonctionnement des structures cérébrales, les déficits du groupe TCLa/D+ pourraient impliquer des atteintes neurobiologiques distinctes du TCLa et de la DEP. Notamment, il est possible de supposer que les individus avec TCLa/D+ présentent des atteintes plus importantes au niveau des structures préfrontales que les patients avec TCLa, et présentent des atteintes plus importantes au niveau des structures temporales médianes que les patients avec DEP. La supposition d'atteintes cérébrales particulières dans le TCLa/D+ est corroborée par des études longitudinales qui démontrent que les TCLa avec et sans symptômes dépressifs évoluent différemment au fil du temps (Steffens, 2012). De plus, les résultats d'une étude pilote en neuroimagerie structurale (Morin et al., 2012) suggèrent qu'en effet, les individus avec TCLa/D+ présentent des atteintes neurologiques distinctes de celles des TCLa et des DEP : notamment, l'atrophie hippocampique est plus importante chez les participants TCLa comparativement aux participants TCLa/D+ et DEP, alors que l'atrophie du cortex entorhinal est plus importante chez les participants TCLa/D+ comparativement aux participants TCLa et DEP. Aucune étude n'a encore comparé ces trois groupes quant à l'atteinte ou le dysfonctionnement d'autres régions du cerveau, mais des recherches en ce sens permettraient de corroborer l'hypothèse que ces groupes sont différenciables au plan clinique et pourraient justifier l'application de thérapies plus ciblées et mieux adaptées à chaque groupe.

## Recherches futures

Actuellement, la majorité des chercheurs qui s'intéressent au TCLa excluent de leurs échantillons les individus qui présentent des symptômes dépressifs. Les résultats de cette thèse fournissent des preuves convaincantes que les recherches futures doivent tenir compte plus systématiquement des symptômes dépressifs dans ces cohortes. En effet, les trois expériences démontrent que la présence de tels symptômes est associée à un profil cognitif différent de celui de syndromes apparentés, ce qui suggère des atteintes sous-jacentes différentes. Donc, afin de pouvoir interpréter avec précision et justesse leurs résultats, les chercheurs qui étudient le TCLa devraient dorénavant considérer la présence de symptômes dépressifs dans leurs études futures.

Afin de clarifier la nature de l'association entre les symptômes dépressifs et cognitifs chez les personnes à risque de développer la MA, il est essentiel que les recherches futures incorporent des mesures d'imagerie. Compte tenu de l'accent qui est mis dans les nouveaux critères d'Albert et al. (2011) sur l'utilisation de biomarqueurs dans un contexte de recherche (voir la section plus bas intitulée « Synthèse critique des nouveaux critères TCL »), les études actuelles s'orientent progressivement vers l'intégration de données de neuroimagerie fonctionnelle et/ou structurelle dans les études cognitives. L'utilisation combinée de marqueurs neurobiologiques et neuropsychologiques pourra améliorer la spécificité du diagnostic de la MA, même à des stades précoces de la maladie (de Souza, Lehericy, Dubois, Stella, & Sarazin, 2012). À ce jour, une seule étude préliminaire a directement comparé les atteintes cérébrales des patients TCLa, TCLa/D+ et DEP (Morin et al., 2012), mais les auteurs ont inclus comme régions d'intérêt seulement quelques structures du lobe temporal. Il serait intéressant de voir, à l'aide d'études d'IRM, si ces groupes se distinguent aux niveaux de la morphologie ou de la fonctionnalité d'autres régions du cerveau, notamment du cortex préfrontal, de l'amygdale ou du cortex cingulaire postérieur. Le cortex préfrontal et l'amygdale ont été impliquées dans l'évaluation de la valence et de l'intensité de stimuli émotionnels, respectivement (Kensinger, 2004). Par ailleurs, au moins une étude suggère que le cortex cingulaire postérieur pourrait aussi moduler l'association entre la valence émotionnelle et les performances en mémoire épisodique (Maddock, Garrett, & Buonocore, 2003). Compte tenu des différences entre les patients TCLa, TCLa/D+ et DEP au plan des performances dans des tâches impliquant du

matériel émotionnel (Études 1 et 2), il se pourrait que des différences soient également mises en évidence au niveau neurobiologique dans l'une ou l'autre de ces structures.

Dans un contexte où il est crucial de développer des traitements pour ralentir le déclin cognitif durant le prodrome de la MA, les recherches à venir devraient prioriser l'étude de thérapies personnalisées pour les individus avec un TCLa/D+. Le ralentissement de la progression de la MA repose sur l'implantation précoces d'interventions efficaces, et le fait d'adapter les interventions aux caractéristiques sémiologiques de ces individus aura pour effet d'accroître leur efficacité. Jusqu'à présent, beaucoup de recherches ont vérifié l'efficacité de diverses interventions cognitives adaptées aux individus avec TCLa (Simon, Yokomizo, & Bottino, 2012) et DEP (Wilson, Mottram, & Vassilas, 2008), mais aucune intervention n'a encore été testée auprès de patients avec TCLa/D+. Plusieurs traitements pourraient être considérés pour ces patients. Par exemple, les traitements visant à réduire les symptômes dépressifs, comme la thérapie cognitivo-comportementale, pourraient du même coup atténuer ou éliminer la présence du biais émotionnel négatif chez ces patients (Browning, Holmes, & Harmer, 2010). Ce type d'intervention psychothérapeutique est très efficace pour traiter les symptômes dépressifs et ce, qu'elle soit utilisée seule ou en combinaison avec une médication (Roth & Fonagy, 2006). De plus, il a été démontré que la remédiation cognitive est efficace pour améliorer les capacités exécutives chez les individus déprimés (Bowie, Gupta, & Holshausen, 2013). Une intervention de ce type, ciblant les fonctions exécutives, pourrait mener à des meilleures performances au niveau du rappel libre d'informations sur des tests de mémoire épisodique ainsi qu'au niveau de la mémoire sémantique. En effet, les stratégies de recherche, de sélection et de récupération d'informations, qui reposent sur les fonctions exécutives, sont nécessaires dans ces types de tâches. Des études ont déjà démontré l'efficacité des stratégies de soutien des fonctions exécutives à l'aide d'indilage pour améliorer les performances en mémoire épisodique chez les personnes avec TCLa/D+ (Dierckx et al., 2007a; Hudon et al., 2008). Il est probable que ce type d'intervention s'avère efficace dans un contexte thérapeutique également. Les performances en mémoire sémantique pourraient également se voir améliorées par une remédiation cognitive axée sur les fonctions exécutives chez les patients TCLa/D+. En effet, tel que décrit plus haut, il a été suggéré que les performances sémantiques reposent en partie sur les capacités exécutives.

Finalement, des études ont démontré que le biais négatif chez les personnes déprimées serait dû à une incapacité à réguler l'influence de la valence affective sur les processus cognitifs (Colombel, 2007). La stimulation magnétique transcrânienne répétitive, utilisée pour améliorer les performances sur des tests nécessitant un contrôle cognitif chez les patients déprimés, est également efficace pour réduire ou éliminer le biais cognitif négatif chez ces patients (Roiser & Sahakian, 2013). Il serait intéressant et pertinent de tester cette approche auprès de patients TCLa/D+ et DEP.

### **Synthèse critique des nouveaux critères TCL**

Afin d'améliorer l'identification de cas prodromiques de la MA, de nouveaux critères diagnostiques ont récemment été proposés (Albert et al., 2011). Ces critères partagent plusieurs similitudes avec ceux de Petersen (2004), notamment au niveau de la préservation de l'indépendance fonctionnelle et l'absence de démence. Toutefois, l'ajout de précisions à quelques égards permet de raffiner la sensibilité et la spécificité du diagnostic. Par exemple, le clinicien a un rôle plus important à jouer au niveau du diagnostic selon ces nouveaux critères que ceux de Petersen (2004). Notamment, le suivi clinique longitudinal est explicitement encouragé dans les critères d'Albert et al. (2011) et les inquiétudes quant à un déclin cognitif chez un patient peuvent dorénavant être formulées par le clinicien. Ces changements amèneront probablement les cliniciens à être plus attentifs quant à de possibles changements du fonctionnement cognitifs chez leurs patients âgés. De plus, dans un contexte de trouble cognitif, les patients ne sont pas toujours conscients de leurs difficultés cognitives. Bien que la perspective d'un proche possède un caractère informatif, cette perspective peut parfois être biaisée par l'investissement émotionnel ou par la perception de gains ou d'inconvénients liés au fait de rapporter un déclin cognitif chez son conjoint ou sa conjointe ou encore, chez son parent. L'expertise du clinicien peut ainsi devenir utile dans de telles situations, et les nouveaux critères d'Albert et al. (2011) lui permettent de poser un jugement clinique. Il est également important de noter que les déficits cognitifs peuvent maintenant être identifiés en utilisant un seuil de -1 ÉT aux tests cognitifs standardisés (Albert et al., 2011), plutôt que celui de -1,5 ÉT précédemment recommandé (Petersen, 2004). Même si cette modification

augmente le risque de faux positifs, elle augmente la sensibilité du diagnostic et pourrait ainsi avoir pour effet de détecter plus précocement les cas de MA prodromique.

Malgré la recommandation de clarifier le rôle des symptômes dépressifs dans le TCLa (Steffens et al., 2006), les plus récents critères (Albert et al., 2011) ne tiennent toujours pas compte de ces symptômes lors du diagnostic. Pourtant, les données présentées dans cette thèse s'ajoutent à une littérature croissante qui suggère qu'il est pertinent d'intégrer les symptômes dépressifs aux critères de ce syndrome. En effet, il a été démontré dans les Études 1, 2, et 3, ainsi que dans d'autres travaux (p.ex., Bruce et al., 2008; Brunet et al., 2011; Hudon et al., 2008) que les symptômes dépressifs modifient le profil cognitif. L'algorithme décisionnel (Figure 2, p. 11) proposé par Dierckx et ses collègues (2007b) offre une base pouvant orienter les études futures en permettant de considérer à la fois les aspects cognitifs et neuropsychiatriques de ce syndrome.

### **Forces de la thèse**

Cette thèse présente quelques forces qui méritent d'être discutées. La première est sans doute la considération des symptômes dépressifs auprès des participants. De nombreuses études auprès de patients avec TCLa ne tiennent pas compte de ces symptômes, ou excluent seulement les cas de dépression majeure sévère. Ceci a pour effet d'inclure dans les cohortes de TCLa des individus présentant des symptômes dépressifs légers ou sous-cliniques qui peuvent modifier le profil cognitif tel que démontré dans les Études 1, 2 et 3. En outre, lorsque les symptômes dépressifs sévères sont un critère d'exclusion, comme c'est le cas dans la majorité des études, de nombreux cas de MA prodromiques sont négligés. Ainsi, l'inclusion du groupe TCLa/D+ dans la présente thèse a permis de couvrir un spectre plus large de la MA prodromique.

De plus, les Études 1 et 2 sont les premières à se pencher sur la question de l'existence d'un biais émotionnel en mémoire épisodique chez les individus avec TCLa/D+ et DEP. Jusqu'à présent, le biais émotionnel dans ce type de tâche a seulement été testé auprès de jeunes adultes déprimées; chez la personne âgée, l'investigation du biais émotionnel se limitait à des tâches de nature exécutive. La présente thèse apporte ainsi un nouvel éclairage quant aux types d'informations enregistrées en mémoire épisodique par les patients âgés présentant des symptômes dépressifs.

## **Limites de la thèse**

Certaines limites de la présente thèse se doivent d'être soulignées. Tout d'abord, il est possible que les résultats des trois études ne soient pas nécessairement généralisables à tous les cas de MA prodromique. En effet, les échantillons étaient relativement petits (en moyenne, 21 participants par groupe) et il est bien connu que le prodrome de la MA constitue un syndrome très hétérogène sur le plan clinique. De plus, comme c'est souvent le cas en recherche, les sujets contrôles volontaires dans les études de cette thèse ne sont probablement pas tout à fait représentatifs des personnes âgées saines vivant en communauté (p.ex., ils avaient pour la plupart un niveau de scolarité plus élevé que celle dans la population générale).

Une deuxième limite de cette thèse est l'absence de données biologiques pouvant corroborer les résultats cognitifs. Dans un contexte où la neuroimagerie est de plus en plus importante, il aurait été très intéressant d'obtenir des données en neuroimagerie afin de valider davantage le diagnostic de TCLa ainsi que pour vérifier la présence de différences neuroanatomiques ou neurofonctionnelles pouvant expliquer les résultats cognitifs. En outre, pour les Études 1 et 2, la cueillette de données cardiovasculaires, de conductivité de la peau, et/ou de tonus musculaire aurait corroboré les cotations subjectives de valence et d'intensité émotionnelle chez les participants. Ceci aurait été particulièrement utile pour valider les résultats de l'Étude 2, dans laquelle l'utilisation de différentes échelles pour la cotation de la valence et de l'intensité a pu porter à confusion chez certains participants. En effet, sur l'échelle de 1 à 9 utilisée dans cette étude, les cotes à valeur faible (p.ex., 1 ou 2) désignaient à la fois une valence très négative ainsi que l'absence d'intensité émotionnelle, ce qui pourrait avoir entraîné des cotations erronées chez certains participants. Bien que tout ait été mis en œuvre pour éviter ceci, l'acquisition de données biologiques aurait certainement pu corroborer les données subjectives fournies par les sujets. En outre, dans l'Étude 2, des mesures de mouvements oculaires auraient permis de vérifier si les patients avec symptômes dépressifs examinent et traitent différemment les images négatives comparativement aux sujets sans symptômes dépressifs. Ainsi, les études futures devraient tenter d'incorporer des mesures biologiques lorsque possible.

Une troisième limite est qu'il n'a pas été possible de considérer l'effet de la médication sur les performances cognitives dans les Études 2 et 3 de la thèse. Puisque

l'utilisation d'antidépresseurs a été associée au déclin cognitif (e.g., Wright et al., 2009), il aurait été utile d'inclure cette variable dans les modèles statistiques afin d'estimer son influence potentielle sur les mesures de résultats. Les études à venir devraient tenir compte de l'influence de ce facteur dans l'interprétation de leurs résultats.

## **Conclusion**

Cette thèse contribue à l'avancement des connaissances sur la façon dont les symptômes dépressifs modifient le fonctionnement cognitif auprès d'individus à risque de développer la MA. La comparaison systématique des groupes TCLa, TCLa/D+ et DEP sur trois tests cognitifs a permis de clarifier certaines sources de l'hétérogénéité qui marque le prodrome de la MA. Les résultats et conclusions des études réalisées ici ouvrent la voie à des recherches ayant pour but d'élucider les différences physiopathologiques qui sous-tendent les profils cognitifs distincts des individus avec TCLa, TCLa/D+ ou DEP. Il sera important, aussi, d'orienter les études futures de manière à développer des interventions et des traitements adaptés à chacun de ces groupes.



## Références

- Adlam, A. L. R., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P., & Hodges, J. R. (2006). Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, *42*(5), 675-684.
- 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* (Vol. 44, pp. 746-752). Italy.
- Ahmed, S., Mitchell, J., Arnold, R., Nestor, P. J., & Hodges, J. R. (2008). Predicting rapid clinical progression in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *25*(2), 170-177.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, *7*(3), 270-279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alexopoulos, G. S., Hoptman, M. J., Yuen, G., Kanellopoulos, D., Seirup, J. K., Lim, K. O., & Gunning, F. M. (2013). Functional connectivity in apathy of late-life depression: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders*, *149*(1-3), 398-405. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.023
- Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Mattis, S., & Kakuma, T. (1993). The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry*, *150*(11), 1693-1699.
- Alexopoulos, G. S., Young, R. C., Meyers, B. S., Abrams, R. C., & Shamoian, C. A. (1988). Late-onset depression. *Psychiatric Clinics of North America*, *11*(1), 101-115.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: DSM-V*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- 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), 492-498.
- 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), 115-126.
- Austin, M. P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression - Possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*, *178*, 200-206.

- Barbeau, E. J., Didic, M., Joubert, S., Guedj, E., Koric, L., Felician, O., . . . Ceccaldi, M. (2012). Extent and Neural Basis of Semantic Memory Impairment in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimers Disease*, *28*(4). doi: 10.3233/jad-2011-110989
- Barbeau, E. J., Taylor, M. J., Regis, J., Marquis, P., Chauvel, P., & Liegeois-Chauvel, C. (2008). Spatio temporal dynamics of face recognition. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 997-1009. doi: 10.1093/cercor/bhm140
- Beaulieu-Bonneau, S., & Hudon, C. (2009). Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, *21*(4), 654-666. doi: 10.1017/s1041610209009120
- Belleville, S., Sylvain-Roy, S., de Boysson, C., & Menard, M. C. (2008). Characterizing the memory changes in persons with mild cognitive impairment. In W. S. Sossin, J.-C. Lacaille, V. F. Castellucci & S. Belleville (Eds.), *Essence of Memory* (Vol. 169, pp. 365-375). Boston, MA: Elsevier.
- Bennett, I. J., Golob, E. J., Parker, E. S., & Starr, A. (2006). Memory evaluation in mild cognitive impairment using recall and recognition tests. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(8), 1408-1422.
- Blaney, P. H. (1986). AFFECT AND MEMORY - A REVIEW. *Psychological Bulletin*, *99*(2), 229-246. doi: 10.1037//0033-2909.99.2.229
- Borg, C., Thomas-Anterion, C., Bogey, S., Davier, K., & Laurent, B. (2010). Visual Imagery Processing and Knowledge of Famous Names in Alzheimer's Disease and MCI. *Aging Neuropsychology and Cognition*, *17*(5), 603-614. doi: 10.1080/13825585.2010.481357
- Bowie, C. R., Gupta, M., & Holshausen, K. (2013). Cognitive Remediation Therapy for Mood Disorders: Rationale, Early Evidence, and Future Directions. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne De Psychiatrie*, *58*(6), 319-325.
- Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J. L., Berent, S., & Foster, N. L. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology*, *58*(3), 411-416.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion - the self-assessment mannequin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *25*(1), 49-59. doi: 10.1016/0005-7916(94)90063-9
- Brambati, S. M., Benoit, S., Monetta, L., Belleville, S., & Joubert, S. (2010). The role of the left anterior temporal lobe in the semantic processing of famous faces. *Neuroimage*, *53*(2), 674-681. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.045
- Brambati, S. M., Myers, D., Wilson, A., Rankin, K. P., Allison, S. C., Rosen, H. J., . . . Gorno-Tempini, M. L. (2006). The anatomy of category-specific object naming in neurodegenerative diseases. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(10), 1644-1653. doi: 10.1162/jocn.2006.18.10.1644
- 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. doi: 10.1016/j.cortex.2011.04.001

- Brookmeyer, R., Gray, S., & Kawas, C. (1998). Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *American Journal of Public Health, 88*(9), 1337-1342. doi: 10.2105/ajph.88.9.1337
- Broomfield, N. M., Davies, R., MacMahon, K., Ali, F., & Cross, S. M. B. (2007). Further evidence of attention bias for negative information in late life depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 22*(3), 175-180. doi: 10.1002/gps.1655
- Browning, M., Holmes, E. A., & Harmer, C. J. (2010). The modification of attentional bias to emotional information: A review of the techniques, mechanisms, and relevance to emotional disorders. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience, 10*(1), 8-20. doi: 10.3758/cabn.10.1.8
- 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. doi: 10.1177/0891988707311032
- Brueckner, K., & Moritz, S. (2009). Emotional valence and semantic relatedness differentially influence false recognition in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and healthy elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society, 15*(2), 268-276. doi: 10.1017/s135561770909047x
- Brunet, J., Hudon, C., Macoir, J., Belleville, S., Rousseau, F., Bouchard, R. W., . . . Joubert, S. (2011). The Relation Between Depressive Symptoms and Semantic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment and in Late-Life Depression. *Journal of the International Neuropsychological Society, 17*(5), 865-874. doi: 10.1017/s1355617711000877
- Burt, D. B., Zembar, M. J., & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment - A meta-analysis of the association, its pattern and specificity. *Psychological Bulletin, 117*(2), 285-305.
- Butters, M. A., Whyte, E. M., Nebes, R. D., Begley, A. E., Dew, M. A., Mulsant, B. H., . . . Becker, J. T. (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Archives of General Psychiatry, 61*(6), 587-595.
- Butters, M. A., Young, J. B., Lopez, O., Aizenstein, H. J., Mulsant, B. H., Reynolds, C. F., 3rd, . . . Becker, J. T. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci, 10*(3), 345-357.
- Callahan, B. L., Joubert, S., Macoir, J., Belleville, S., Rousseau, F., Verret, L., . . . Hudon, C. (2012). Semantic memory for objects in individuals with mild cognitive impairment and depressive symptoms *Alzheimer's & Dementia, 8*(4), P354.
- Callahan, B. L., Simard, M., Rousseau, F., Poulin, S., & Hudon, C. (2012). The effect of depressive symptoms on memory for emotional word lists in older adults at risk for developing dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society, 18*(S1). doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617712000537>
- 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. *Cognitive Neuropsychology, 20*(3-6), 213-261. doi: 10.1080/02643290244000266

- Carlesimo, G. A., & Oscarberman, M. (1992). Memory deficits in Alzheimers patients - A comprehensive review. *Neuropsychology Review*, 3(2), 119-169.
- Carstensen, L. L., & Mikels, J. A. (2005). At the intersection of emotion and cognition - Aging and the positivity effect. *Current Directions in Psychological Science*, 14(3), 117-121. doi: 10.1111/j.0963-7214.2005.00348.x
- Charles, S. T., Mather, M., & Carstensen, L. L. (2003). Aging and emotional memory: the forgettable nature of negative images for older adults. *J Exp Psychol Gen*, 132(2), 310-324.
- Chertkow, H., Whatmough, C., Saumier, D., & Duong, A. (2008). Cognitive neuroscience studies of semantic memory in Alzheimer's disease *Prog Brain Res* (Vol. 169, pp. 393-407). Netherlands.
- Chetelat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J. C. (2002). Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, 13(15), 1939-1943.
- Chong, M. S., & Sahadevan, S. (2005). Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurology*, 4(9), 576-579.
- 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* (Vol. 24, pp. 134-144). United States.
- Colombel, F. (2007). Memory bias and depression: a critical commentary. *Encephale-Revue De Psychiatrie Clinique Biologique Et Therapeutique*, 33(3), 242-248.
- Consortium des Universités de Montréal et McGill. (1996). *Manuel de l'examen neuropsychologique*. Montréal, QC: Étude Santé et Vieillesse au Canada
- Crocco, E. A., Castro, K., & Loewenstein, D. A. (2010). How Late-Life Depression Affects Cognition: Neural Mechanisms. *Current Psychiatry Reports*, 12(1). doi: 10.1007/s11920-009-0081-2
- Crowell, T. A., Luis, C. A., Vanderploeg, R. D., Schinka, J. A., & Mullan, M. (2002). Memory patterns and executive functioning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 9(4), 288-297.
- da Silva Novaretti, T. M., D'Avila Freitas, M. I., Mansur, L. L., Nitrini, R., & Radanovic, M. (2011). Comparison of language impairment in late-onset depression and Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatrica*, 23(2), 62-68. doi: 10.1111/j.1601-5215.2011.00526.x
- Davies, R. R., Graham, K. S., Xuereb, J. H., Williams, G. B., & Hodges, J. R. (2004). The human perirhinal cortex and semantic memory *Eur J Neurosci* (Vol. 20, pp. 2441-2446). France.
- de Souza, L. C., Lehericy, S., Dubois, B., Stella, F., & Sarazin, M. (2012). Neuroimaging in dementias. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(6), 473-479. doi: 10.1097/YCO.0b013e328357b9ab
- Debruyne, H., Van Buggenhout, M., Le Bastard, N., Aries, M., Audenaert, K., De Deyn, P. 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(6), 556-562. doi: 10.1002/gps.2154
- Delaloye, C., Baudois, S., de Bilbao, F., Dubois Remund, C., Hofer, F., Lamon, M., . . . Giannakopoulos, P. (2008). Cognitive impairment in late-onset depression. Limited to a decrement in information processing resources? *Eur Neurol* (Vol. 60, pp. 149-154).
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis Kaplan Executive Function System: Technical Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Dierckx, E., Engelborghs, S., De Raedt, R., De Deyn, P. P., & Ponjaert-Kristoffersen, I. (2007a). Differentiation between mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and depression by means of cued recall. *Psychological Medicine*, 37(5), 747-755. doi: 10.1017/s003329170600955x
- Dierckx, E., Engelborghs, S., De Raedt, R., De Deyn, P. P., & Ponjaert-Kristoffersen, I. (2007b). Mild cognitive impairment: What's in a name? *Gerontology*, 53(1), 28-35. doi: 10.1159/000095763
- Dierckx, E., Engelborghs, S., De Raedt, R., Van Buggenhout, M., De Deyn, P. P., Verte, D., & Ponjaert-Kristoffersen, I. (2009). Verbal cued recall as a predictor of conversion to Alzheimer's disease in Mild Cognitive Impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(10), 1094-1100. doi: 10.1002/gps.2228
- Diniz, B. S., Butters, M. A., Albert, S. M., Dew, M. A., & Reynolds, C. F., 3rd. (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*, 202(5), 329-335.
- Duarte, L. R., Marquie, L., Marquie, J. C., Terrier, P., & Ousset, P. J. (2009). Analyzing feature distinctiveness in the processing of living and non-living concepts in Alzheimer's disease *Brain Cogn* (Vol. 71, pp. 108-117). United States.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., . . . Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria *Lancet Neurol* (Vol. 6, pp. 734-746). England.
- Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S. A., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43(9), 1266-1276. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.005
- Dudley, R., O'Brien, J., Barnett, N., McGuckin, L., & Britton, P. (2002). Distinguishing depression from dementia in later life: a pilot study employing the Emotional Stroop task. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(1), 48-53.
- 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. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.034
- 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), 188-195. doi: 10.1159/000076355

- Fischer, H., MacDonald, S., Rieckmann, A., Svärd, J., Gavazzeni, J., & Bäckmann, L. (2010, April 15, 2010). *Do age and emotionality influence rate of forgetting and its neural basis in adulthood and aging?*. Paper presented at the 13th Biennial Cognitive Aging Conference, Atlanta, GA.
- Foldi, N. S., Brickman, A. M., Schaefer, L. A., & Knutelska, M. E. (2003). Distinct serial position profiles and neuropsychological measures differentiate late life depression from normal aging and Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, 120(1), 71-84. doi: 10.1016/s0165-1781(03)00163-x
- Foos, P.W., & Goolkasian, P. (2005). Presentation formats in working memory: The role of attention. *Memory & Cognition*, 33(3), 499-513.
- Fossati, P., Harvey, P. O., Le Bastard, G., Ergis, A. M., Jouvent, R., & Allilaire, J. F. (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38(2), 137-144. doi: 10.1016/j.jpsychires.2003.08.002
- Fung, D., Chertkow, H., Verret, L., Peloquin, L., & Templeman, D. (2001). Semantic knowledge for verbs, nouns, and abstract concepts in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 47(1-2), 275-279.
- Gallo, D. A. (2010). False memories and fantastic beliefs: 15 years of the DRM illusion *Mem Cognit* (Vol. 38, pp. 833-848). United States.
- Gao, Y., Huang, C., Zhao, K., Ma, L., Qiu, X., Zhang, L., . . . Xiao, Q. (2013). Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(5), 441-449. doi: 10.1002/gps.3845
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . Int Psychogeriatric Assoc Expert, C. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367, 1262-1270.
- Geda, Y. E., Smith, G. E., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., Ivnik, R. J., . . . Petersen, R. C. (2004). De novo genesis of neuropsychiatric symptoms in Mild Cognitive impairment (MCI). *International Psychogeriatrics*, 16(1), 51-60.
- Gerlach, C. (2007). A review of functional imaging studies on category specificity. *J Cogn Neurosci*, 19(2), 296-314. doi: 10.1162/jocn.2007.19.2.296
- Gigi, A., Babai, R., Penker, A., Hendler, T., & Korczyn, A. D. (2010). Prefrontal Compensatory Mechanism May Enable Normal Semantic Memory Performance in Mild Cognitive Impairment (MCI). *Journal of Neuroimaging*, 20(2), 163-168. doi: 10.1111/j.1552-6569.2009.00386.x
- Glosser, G., Gallo, J. L., Clark, C. M., & Grossman, M. (2002). Memory encoding and retrieval in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 16(2), 190-196.

- Gonnerman, L. M., Andersen, E. S., Devlin, J. T., Kempler, D., & Seidenberg, M. S. (1997). Double dissociation of semantic categories in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 57(2), 254-279.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). SCREENING FOR DEMENTIA BY MEMORY TESTING. *Neurology*, 38(6), 900-903.
- Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(2), 266-278.
- Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Duboulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., . . . Symon, L. (1975). CEREBRAL BLOOD-FLOW IN DEMENTIA. *Archives of Neurology*, 32(9), 632-637.
- Hashtroudi, S., Chrosniak, L. D., & Johnson, M. K. (1990). Aging and qualitative characteristics of memories for perceived and imagined complex events. *Psychology and Aging*, 5(1), 119-126. doi: 10.1037/0882-7974.5.1.119
- Herrmann, L. L., Goodwin, G. M., & Ebmeier, K. P. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological Medicine*, 37(12), 1693-1702. doi: 10.1017/s0033291707001134
- Herrmann, N., Tam, D. Y., Balshaw, R., Sambrook, R., Lesnikova, N., Lanctot, K. L., & Canadian Outcomes Study, D. (2010). The relation between disease severity and cost of caring for patients with Alzheimer disease in Canada. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne De Psychiatrie*, 55(12), 768-775.
- Hirni, D. I., Kivisaari, S. L., Monsch, A. U., & Taylor, K. I. (2013). Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *51(5)*, 930-937.
- Houde, M., Bergman, H., Whitehead, V., & Chertkow, H. (2008). A predictive depression pattern in mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(10), 1028-1033.
- Howard, D., & Patterson, K. (1992). *The pyramids and palm trees test: A test for semantic access from words and pictures*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 20(4), 710-723. doi: 10.1017/s1041610208007114
- Hudon, C., Belleville, S., Souchay, C., Gely-Nargeot, M. C., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2006). Memory for gist and detail information in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 20(5), 566-577.
- Hughes, T. F., Snitz, B. E., & Ganguli, M. (2011). Should mild cognitive impairment be subtyped? *Current Opinion in Psychiatry*, 24(3), 237-242. doi: 10.1097/YCO.0b013e328344696b
- Johnson, L. A., Mauer, C., Jahn, D., Song, M., Wyshywaniuk, L., Hall, J. R., . . . O'Bryant, S. E. (2012). Cognitive differences among depressed and non-depressed MCI

participants: a project FRONTIER study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. doi: 10.1002/gps.3835

- 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 impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *48*(4), 978-988. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.01
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E. J., Didic, M., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in mild cognitive impairment. *Behavioural Neurology*, *19*(1-2), 35-40.
- Jurica, P. J., Leittan, C. L., & Mattis, S. (2001). *DRS-2: Dementia Rating Scale—2 Professional Manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test* (2nd ed.). Philadelphia, PA: Lea & Febiger.
- Kensinger, E. A. (2004). Remembering emotional experiences: The contribution of valence and arousal. *Reviews in the Neurosciences*, *15*(4), 241-251.
- Kensinger, E. A., Brierley, B., Medford, N., Growdon, J. H., & Corkin, S. (2002). Effects of Normal Aging and Alzheimer's Disease on Emotional Memory. *Emotion*, *2*(2), 118-134. doi: 10.1037//1528-3542.2.2.118
- Kensinger, E. A., & Leclerc, C. M. (2009). Age-related changes in the neural mechanisms supporting emotion processing and emotional memory. *European Journal of Cognitive Psychology*, *21*(2-3), 192-215.
- Klein, L. A., & Buchanan, J. A. (2009). Psychometric properties of the Pyramids and Palm Trees Test *J Clin Exp Neuropsychol* (Vol. 31, pp. 803-808). England.
- Kohler, 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. doi: 10.1017/s0033291709990833
- LaBar, K. S., & Phelps, E. A. (1998). Arousal-mediated memory consolidation: Role of the medial temporal lobe in humans. *Psychological Science*, *9*(6), 490-493. doi: 10.1111/1467-9280.00090
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2005). *International Affective Picture System (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual*. Gainesville, FL: University of Florida.
- Leal, S. L., & Yassa, M. A. (2013). Perturbations of neural circuitry in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, *12*(3), 823-831. doi: 10.1016/j.arr.2013.01.006
- Leclerc, C. M., & Kensinger, E. A. (2011). Neural Processing of Emotional Pictures and Words: A Comparison of Young and Older Adults. *Developmental Neuropsychology*, *36*(4), 519-538. doi: Pii 936796534  
10.1080/87565641.2010.549864



- Lee, G. J., Lu, P. H., Hua, X., Lee, S., Wu, S., Ken, N., . . . Alzheimer's Dis, N. (2012). Depressive Symptoms in Mild Cognitive Impairment Predict Greater Atrophy in Alzheimer's Disease-Related Regions. *Biological Psychiatry*, *71*(9), 814-821. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.024
- Lockwood, K. A., Alexopoulos, G. S., Kakuma, T., & Van Gorp, W. G. (2000). Subtypes of cognitive impairment in depressed older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *8*(3), 201-208.
- Lopez, O. L., Becker, J. T., & Sweet, R. A. (2005). Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase*, *11*(1), 65-71. doi: 10.1080/13554790490896893
- Mack, W. J., Freed, D. M., Williams, B. W., & Henderson, V. W. (1992). BOSTON NAMING TEST - SHORTENED VERSIONS FOR USE IN ALZHEIMERS-DISEASE. *Journals of Gerontology*, *47*(3), P154-P158.
- Maddock, R. J., Garrett, A. S., & Buonocore, M. H. (2003). Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Human Brain Mapping*, *18*(1), 30-41. doi: 10.1002/hbm.10075
- Mah, L., & Pollock, B. G. (2010). Emotional Processing Deficits in Late-Life Depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(7), 652-656. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d6b762
- Mah, L., Wen, M. C., Grady, C. L., Anderson, N. D., & Pollock, B. G. (2012). Half empty or half full? Emotional biases differentiate late-life depression and amnesic mild cognitive impairment. *Society for Neuroscience Abstract Viewer and Itinerary Planner*, *42*.
- Mahon, B. Z., & Caramazza, A. (2009). Concepts and categories: a cognitive neuropsychological perspective. *Annu Rev Psychol*, *60*, 27-51.
- Maioli, F., Coveri, M., Pagni, P., Chiandetti, C., Marchetti, C., Ciarrocchi, R., . . . Pedone, V. (2007). Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: A preliminary study in a memory and cognitive disorder unit. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *44*, 233-241.
- Mardh, S., Nagga, K., & Samuelsson, S. (2013). A longitudinal study of semantic memory impairment in patients with Alzheimer's disease *Cortex* (Vol. 49, pp. 528-533). Italy: 2012 Elsevier Ltd.
- Marrenea, S., Martins, J., Mendonça, A., & Guerreiro, M. (2006). Emotional memory in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, *2*, S295-S296. doi: 10.1016/j.jalz.2006.05.1043
- Masdeu, J. C., Kreisl, W. C., & Berman, K. F. (2012). The neurobiology of Alzheimer disease defined by neuroimaging *Curr Opin Neurol* (Vol. 25, pp. 410-420). England.
- Mather, M., & Carstensen, L. L. (2005). Aging and motivated cognition: the positivity effect in attention and memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(10), 496-502. doi: 10.1016/j.tics.2005.08.005

- Mather, M., & Knight, M. (2005). Goal-directed memory: The role of cognitive control in older adults' emotional memory. *Psychology and Aging, 20*(4), 554-570. doi: 10.1037/0882-7974.20.4.554
- Matt, G. E., Vazquez, C., & Campbell, W. K. (1992). MOOD-CONGRUENT RECALL OF AFFECTIVELY TONED STIMULI - A META-ANALYTIC REVIEW. *Clinical Psychology Review, 12*(2), 227-255. doi: 10.1016/0272-7358(92)90116-p
- McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders, 119*(1-3), 1-8. doi: 10.1016/j.jad.2009.04.022
- 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* (Vol. 119, pp. 252-265). Denmark.
- 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), 1290-1293.
- Moreno-Martinez, F. J., & Laws, K. R. (2008). No category specificity in Alzheimer's disease: A normal aging effect. *Neuropsychology, 22*(4), 485-490. doi: 10.1037/0894-4105.22.4.485
- Morin, J.-F., Mouiha, A., Pietrantonio, S., Duchesne, S., & Hudon, C. (2012). Structural neuroimaging of concomitant depressive symptoms in amnesic mild cognitive impairment: a pilot study. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra, 2*(1), 573-588. doi: 10.1159/000345234
- Morin, J. F., Hudon, C., & Duchesne, S. (2012). Medial temporal lobe volumes in amnesic mild cognitive impairment and late-life depression: Research synthesis. *Current Psychiatry Reviews, 8*(3), 19. doi: 10.2174/157340012800792984
- Moritz, S., Voigt, K., Arzola, G. M., & Otte, C. (2008). When the half-full glass is appraised as half empty and memorised as completely empty: Mood-congruent true and false recognition in depression is modulated by salience. *Memory, 16*(8), 810-820. doi: 10.1080/09658210802282708
- Moulin, C. J. A., James, N., Freeman, J. E., & Jones, R. W. (2004). Deficient acquisition and consolidation: Intertrial free recall performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 26*(1), 1-10.
- Moulin, C. J. A., Laine, M., Rinne, J. O., Kaasinen, V., Sipila, H., Hiltunen, J., & Kangasmaki, A. (2007). Brain function during multi-trial learning in mild cognitive impairment: A PET activation study. *Brain Research, 1136*(1), 132-141.
- Murphy, C. F., & Alexopoulos, G. S. (2006). Attention network dysfunction and treatment response of geriatric depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 28*(1), 96-100.

- 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), 570-574.
- Naismith, S. L., Hickie, I. B., Turner, K., Little, C. L., Winter, V., Ward, P. B., . . . Parker, G. (2003). Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *J Clin Exp Neuropsychol*, *25*(6), 866-877. doi: 10.1076/jcen.25.6.866.16472
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695-699.
- Nebes, R. D., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Zmuda, M. D., Houck, P. R., & Reynolds, C. F. (2000). Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychological Medicine*, *30*(3), 679-691.
- Nieuwenhuis-Mark, R. E., Schalk, K., & de Graaf, N. (2009). Free Recall and Learning of Emotional Word Lists in Very Elderly People With and Without Dementia. *American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias*, *24*(2), 155-162. doi: 10.1177/1533317508330561
- OMNILEX Database. (2006). Ottawa University. from <http://www.omnilex.uottawa.ca/>
- 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. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.530
- Parks, S. M., & Novielli, K. D. (2000). A practical guide to caring for caregivers. *American Family Physician*, *62*(12), 2613-2620.
- Parra, M. A., Pattan, V., Wong, D., Beaglehole, A., Lonie, J., Wan, H. I., . . . Lawrie, S. M. (2013). Medial temporal lobe function during emotional memory in early Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy ageing: an fMRI study. *BMC Psychiatry*, *13*(76). doi: 10.1186/1471-244X-13-76
- 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. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(12), 976-987. doi: 10.1038/nrn2277
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease - A critical review. *Brain*, *122*, 383-404.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183-194.
- Petersen, R. C. (2005). Mild cognitive impairment: Where are we? *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *19*(3), 166-169.
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, *62*(7), 1160-1163.

- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment - Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303-308.
- Pierce, B. H., & Kensinger, E. A. (2011). Effects of Emotion on Associative Recognition: Valence and Retention Interval Matter. *Emotion*, *11*(1), 139-144. doi: 10.1037/a0021287
- Pineault, J., Grimault, S., Bermudez, P., Lacombe, J., Potiez, Y., Jolicoeur, P., & Joubert, S. (Published Online by Cambridge University Press: 30 March 2012). Evidence of altered neural networks underlying semantic processing in amnesic mild cognitive impairment : a MEG study. . *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*(S1), 170. doi: 10.1017/S1355617712000537
- Potter, G. G., & Steffens, D. C. (2007). Contribution of depression to cognitive impairment and dementia in older adults. *Neurologist*, *13*(3), 105-117.
- Reischies, F. M., & Neu, P. (2000). Comorbidity of mild cognitive disorder and depression - a neuropsychological analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *250*(4), 186-193.
- Rey, A. (1941). PSYCHOLOGICAL EXAMINATION IN CASES OF TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY. *Archives De Psychologie*, *28*(112), 286-340.
- Richard, E., Reitz, C., Honig, L. H., Schupf, N., Tang, M. X., Manly, J. J., . . . Luchsinger, J. A. (2013). Late-Life Depression, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *JAMA Neurology*, *70*(3), 383-389. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.603
- Ridloch, J. M., & Humphreys, J. D. (1993). *Birmingham Object Recognition Battery (BORB)*: Psychology Press.
- Ritter, E., Despres, O., Monsch, A. U., & Manning, L. (2006). Topographical recognition memory sensitive to amnesic mild cognitive impairment but not to depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *21*(10), 924-929.
- Rogers, M. A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., . . . Kato, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*, *50*(1), 1-11. doi: 10.1016/j.neures.2004.05.003
- Roiser, J. P., & Sahakian, B. J. (2013). Hot and cold cognition in depression. *Cns Spectrums*, *18*(3), 139-149. doi: 10.1017/s1092852913000072
- Roth, A., & Fonagy, P. (2006). *Depression What Works for Whom?: A Critical Review of Psychotherapy Research* (2nd ed. ed., pp. 66-134). New York: The Guilford Press.
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Crawford, J., Reppermund, S., Kochan, N. A., Trollor, J. N., . . . the Sydney, M. (2013). Factors Predicting Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognitive Functioning: A Population-Based Study. *PLoS ONE*, *8*(3), e59649. doi: 10.1371/journal.pone.0059649
- Saczynski, J. S., Beiser, A., Seshadri, S., Auerbach, S., Wolf, P. A., & Au, R. (2010). Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*, *75*(1), 35-41. doi: 75/1/35 [pii]

10.1212/WNL.0b013e3181e62138

- Salmon, D. P. (2012). Loss of semantic knowledge in mild cognitive impairment *Am J Psychiatry* (Vol. 169, pp. 1226-1229). United States.
- Seidenberg, M., Guidotti, L., Nielson, K. A., Woodard, J. L., Durgerian, S., Zhang, Q., . . . Rao, S. M. (2009). Semantic knowledge for famous names in mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(1), 9-18. doi: 10.1017/s1355617708090103
- Seidenberg, M., Kay, C. D., Woodard, J. L., Nielson, K. A., Smith, J. C., Kandah, C., . . . Rao, S. M. (2013). Recognition of Famous Names Predicts Cognitive Decline in Healthy Elders. *Neuropsychology*, 27(3), 333-342. doi: 10.1037/a0032226
- Sexton, C. E., Mackay, C. E., & Ebmeier, K. P. (2013). A Systematic Review and Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies in Late-Life Depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(2), 184-195. doi: 10.1016/j.jagp.2012.10.019
- Sharot, T., & Phelps, E. A. (2004). How arousal modulates memory: Disentangling the effects of attention and retention. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, 4(3), 294-306. doi: 10.3758/cabn.4.3.294
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Garcia, K., Gersing, K., Pieper, C., Welsh-Bohmer, K., . . . Doraiswamy, P. M. (2006). Cognitive function in late life depression: Relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biological Psychiatry*, 60(1). doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.019
- Shimony, J. S., Sheline, Y. I., D'Angelo, G., Epstein, A. A., Benzinger, T. L. S., Mintun, M. A., . . . Snyder, A. Z. (2009). Diffuse Microstructural Abnormalities of Normal-Appearing White Matter in Late Life Depression: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Biological Psychiatry*, 66(3), 245-252. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.032
- Simon, S. S., Yokomizo, J. E., & Bottino, C. M. (2012). Cognitive intervention in amnesic Mild Cognitive Impairment: a systematic review *Neurosci Biobehav Rev* (Vol. 36, pp. 1163-1178). United States: 2012 Elsevier Ltd.
- Société Alzheimer du Canada. (2010). Raz-de-marée : Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada: Société Alzheimer du Canada.
- Son, G. R., Therrien, B., & Whall, A. (2002). Implicit memory and familiarity among elders with dementia. *Journal of Nursing Scholarship*, 34(3), 263-267. doi: 10.1111/j.1547-5069.2002.00263.x
- Steffens, D. C. (2012). Depressive Symptoms and Mild Cognitive Impairment in the Elderly: An Ominous Combination. *Biological Psychiatry*, 71(9), 762-764. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.02.002
- 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, 130-138.
- Steffens, D. C., & Potter, G. G. (2008). Geriatric depression and cognitive impairment Contribution of depression to cognitive impairment and dementia in older adults *Psychol Med* (Vol. 38, pp. 163-175). England

United States.

Steffens, D. C., Potter, G. G., McQuoid, D. R., MacFall, J. R., Payne, M. E., Burke, J. R., . . . Welsh-Bohmer, K. A. (2007). Longitudinal magnetic resonance imaging vascular changes, apolipoprotein E genotype, and development of dementia in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *Am J Geriatr Psychiatry*, *15*(10), 839-849. doi: JGP.0b013e318048a1a0 [pii]

10.1097/JGP.0b013e318048a1a0

Swainson, R., Hodges, J. R., Galton, C. J., Semple, J., Michael, A., Dunn, B. D., . . . Sahakian, B. J. (2001). Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *12*(4), 265-280. doi: 10.1159/000051269

Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X. H., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., . . . Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, *63*(8), 916-924.

Taler, V., & Phillips, N. A. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A comparative review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(5), 501-556.

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), 344-358. doi: 10.1037//0894-4105.16.3.344

Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381-403). New York, NY: Academic Press.

Tulving, E. (1984). *Precis of Tulving Elements of Episodic Memory* (Oxford-University-Press, 1983). *Behavioral and Brain Sciences*, *7*(2), 223-238.

Van der Linden, M. (2004). *L'Évaluation des Troubles de la Mémoire: Présentation de Quatre Tests de Mémoire Épisodique (avec leur Étalonnage)*. Marseille, France: Solal Éditeurs.

van der Meulen, M., Lederrey, C., Rieger, S. W., van Assche, M., Schwartz, S., Vuilleumier, P., & Assal, F. (2012). Associative and semantic memory deficits in amnesic mild cognitive impairment as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cogn Behav Neurol*, *25*(4), 195-215. doi: 10.1097/WNN.0b013e31827de67f

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. *Int J Geriatr Psychiatry*, *20*(1), 80-82.

VarghaKhadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., VanPaesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, *277*(5324), 376-380. doi: 10.1126/science.277.5324.376

- 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. doi: 10.1159/000082352
- Wang, P., Li, J., Li, H., Li, B., Jiang, Y., Bao, F., & Zhang, S. (2013). Is emotional memory enhancement preserved in amnesic mild cognitive impairment? Evidence from separating recollection and familiarity. *Neuropsychology*. doi: 10.1037/a0033973
- Warrington, E. K., & Shallice, T. (1984). Category specific semantic impairments. *Brain*, *107* (Pt 3), 829-854.
- Werheid, K., Gruno, M., Kathmann, N., Fischer, H., Almkvist, O., & Winblad, B. (2010). Biased Recognition of Positive Faces in Aging and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Psychology and Aging*, *25*(1), 1-15. doi: 10.1037/a0018358
- Whatmough, C., Chertkow, H., Murtha, S., & Hanratty, K. (2002). Dissociable brain regions process object meaning and object structure during picture naming *Neuropsychologia* (Vol. 40, pp. 174-186). England.
- Whatmough, C., Chertkow, H., Murtha, S., Templeman, D., Babins, L., & Kelner, N. (2003). The semantic category effect increases with worsening anomia in Alzheimer's type dementia. *Brain and Language*, *84*(1), 134-147.
- Wilson, K. C. M., Mottram, P. G., & Vassilas, C. A. (2008). Psychotherapeutic treatments for older depressed people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1). doi: 10.1002/14651858.CD004853.pub2
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 240-246.
- Woodard, J. L., Seidenberg, M., Nielson, K. A., Antuono, P., Guidotti, L., Durgerian, S., . . . Rao, S. M. (2009). Semantic memory activation in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, *132*(Pt 8), 2068-2078.
- Wright, S. L., & Persad, C. (2007). Distinguishing between depression and dementia in older persons: Neuropsychological and neuropathological correlates. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *20*, 189-198.
- Wright, S. L., & Persad, C. (2007). Distinguishing between depression and dementia in older persons: Neuropsychological and neuropathological correlates. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *20*(4), 189-198. doi: 10.1177/0891988707308801
- Xie, C., Li, W., Chen, G., Ward, B. D., Franczak, M. B., Jones, J. L., . . . Goveas, J. S. (2012). The co-existence of geriatric depression and amnesic mild cognitive impairment detrimentally affect gray matter volumes: Voxel-based morphometry study. *Behavioural Brain Research*, *235*(2), 244-250. doi: 10.1016/j.bbr.2012.08.007
- Yeh, Z. T., & Hua, M. S. (2009). Effects of Depressive Disorder on False Memory for Emotional Information. *Depression and Anxiety*, *26*(5), 456-463.

- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1983a). Development and validation of a geriatric depression screening scale - A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, *17*(1), 37-49.
- Zahodne, L. B., & Tremont, G. (2013). Unique effects of apathy and depression signs on cognition and function in amnesic mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *28*(1), 50-56. doi: 10.1002/gps.3789
- Zihl, J., Reppermund, S., Thum, S., & Unger, K. (2010). Neuropsychological profiles in MCI and in depression: Differential cognitive dysfunction patterns or similar final common pathway disorder? *Journal of Psychiatric Research*, *44*(10), 647-654. doi: :10.1016/j.jpsychires.2009.12.002