



Université de Montréal

**Les substrats cérébraux du déclin de la mémoire sémantique dans  
le vieillissement pathologique : contributions de la  
magnétoencéphalographie**

par Jessica Pineault

Département de psychologie  
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée  
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (PhD.)  
en psychologie – recherche et intervention  
option neuropsychologie clinique

Janvier 2018

© Jessica Pineault, 2018

## Résumé

La mémoire sémantique (MS) contient l'ensemble de nos connaissances sur l'organisation et la signification du monde qui nous entoure. Elle supporte ainsi plusieurs opérations cognitives complexes, telles que la communication et le raisonnement, et joue un rôle déterminant à l'égard de notre bon fonctionnement au quotidien. Sur le plan neuroanatomique, la MS repose sur un réseau étendu de régions et de connexions, ce qui la rend particulièrement robuste au déclin neuronal. Elle représente d'ailleurs le seul système mnésique qui demeure stable au cours du vieillissement normal. En revanche, la présence d'un déclin sémantique précoce chez les personnes âgées est plutôt observée dans le contexte de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (MA) et la variante sémantique de l'aphasie primaire progressive (APPvs). Or, les corrélats neurofonctionnels associés au déclin sémantique dans ces maladies demeurent à ce jour encore mal compris. En utilisant la magnétoencéphalographie (MEG) comme méthode d'investigation, la présente thèse vise ainsi à explorer la dynamique cérébrale associée au traitement sémantique dans ces deux syndromes neurodégénératifs, afin de documenter, d'une part, les changements neurofonctionnels associés au déclin sémantique, et d'autre part, les mécanismes cérébraux de compensation fonctionnelle qui sont déployés afin de permettre un traitement résiduel lorsque l'intégrité du réseau sémantique est compromise. Cette thèse vise également à déterminer s'il existe des mécanismes de plasticité cérébrale communs dans ces deux maladies en lien avec la détérioration sémantique, et à amorcer une réflexion sur les potentielles implications cliniques de ces changements neurofonctionnels. Dans le contexte de l'atteinte subtile observée dans le stade prodromal de la MA, ces mécanismes cérébraux pourraient être indicateurs de l'installation d'un processus pathologique avant même l'émergence d'altérations structurelles significatives, leur conférant un intérêt face à l'établissement d'un diagnostic précoce. Dans le cas de l'APPvs, où l'atteinte en MS est franche, centrale et circonscrite, ces mécanismes pourraient être informatifs relativement à la capacité du réseau sémantique à se réorganiser afin de soutenir un traitement résiduel. Ils pourraient alors être utiles pour guider le choix des interventions (rééducatives ou palliatives) à privilégier auprès des patients.

La première étude (chapitre 2), avait ainsi comme objectif de documenter les substrats cérébraux qui sous-tendent les troubles sémantiques dans le stade infraclinique de la MA (TCLa), au moyen d'une épreuve de jugement sémantique sur des visages célèbres. Cette étude a ainsi permis d'appuyer l'idée que l'altération cérébrale observée chez ces individus n'est pas limitée à la région hippocampique et qu'elle s'étend plutôt au sein de plusieurs régions du réseau sémantique élargi, incluant les lobes temporaux antérieurs (LTA). Ces résultats suggèrent également que le patron de dysfonctionnement neuronal observé chez ces patients précède l'émergence de changement structuraux au sein du réseau sémantique, et que les mécanismes de compensation fonctionnelle déployés pour soutenir le traitement sémantique plus fin associé aux visages célèbres chez ces patients reposent notamment sur la sollicitation accrue du LTA droit.

La deuxième étude (chapitre 3) avait comme objectif de mieux comprendre les bases cérébrales du traitement sémantique résiduel dans le contexte d'une atteinte significative, mais sélective de la MS, à travers l'étude de cas d'une patiente atteinte d'APPvs. Au moyen d'une épreuve de catégorisation sémantique d'entités biologiques et d'objets manufacturés, cette étude a permis de mettre en évidence chez la patiente un patron d'hyperactivation au sein de régions-clé du réseau sémantique, s'étendant au gyrus temporal inférieur gauche et au LTA droit, en dépit d'une performance comportementale comparable à celle de personnes âgées saines. Dans l'ensemble, ces résultats soulignent l'implication des régions temporales péri-atrophiques dans le maintien de capacités résiduelles de traitement sémantique.

Finalement, la dernière partie de la thèse (chapitre 4) est consacrée à une réflexion sur les implications cliniques et théoriques associées aux résultats de ces deux études, et permet également d'aborder les limites et perspectives futures en lien avec ces travaux.

**Mots-clés :** mémoire sémantique, maladie d'Alzheimer, trouble cognitif léger, aphasia progressive primaire variante sémantique, magnétoencéphalographie.

## **Abstract**

Semantic memory (SM) contains all of our knowledge of the organization and meaning of the world around us. It supports many complex cognitive operations such as communication and reasoning and plays a decisive role in our daily functioning. At the neuroanatomical level, SM relies on a widely distributed network, which makes it particularly resistant to neuronal decline. It is, in fact, the only memory system that is known to remain stable during normal aging. As a result, the presence of an early semantic decline in older adults is generally observed in a neurodegenerative context, such as in Alzheimer's disease (AD) and in the semantic variant of primary progressive aphasia (svPPA). However, the neurofunctional correlates associated with semantic decline in pathological aging remain to this day poorly understood. Therefore, the main objective of this thesis is to explore the cerebral changes associated with semantic processing in these two neurodegenerative diseases, using magnetoencephalography (MEG) as a method of investigation, in order to document the neurofunctional changes associated with semantic decline, as well as the functional compensatory brain mechanisms that are deployed to allow residual processing when the integrity of the semantic network is compromised. This thesis also aims to determine if common mechanisms of neural plasticity are at play to counteract the effects of semantic deterioration in these two diseases, and to initiate a reflection on the potential clinical implications of these neurofunctional changes. In the context of the subtle SM alterations observed in the prodromal stage of AD, these mechanisms could be reflective of the neuropathological decline even before the emergence of significant structural alterations, highlighting their relevance regarding an early diagnosis. In the case of manifest but relatively circumscribed alteration of SM, such as in svPPA, these mechanisms are informative of the capacity of the compromised semantic network to adjust in order to support residual processing, which can also be useful in deciding which interventions (rehabilitation, palliative) are likely to be most helpful for patients.

The first study (chapter 2) is aimed to investigate the neural correlates underlying semantic disorders in the subclinical stage of AD (aMCI), using a semantic judgment task about famous faces. Our results support the assumption that the pattern of neural alterations observed in aMCI patients is not limited to the hippocampal region, as it extends within several regions

of the extended semantic network, including the anterior temporal lobes (ATL). These results also suggest that the pattern of neural dysfunction observed in aMCI patients precedes the emergence of structural alterations within the semantic network, and that the compensatory mechanisms deployed to support the finer semantic processing associated with famous faces in these patients rely notably on an increased recruitment of the right ATL region.

The second study (chapter 3) is aimed to better understand the neural correlates of residual semantic processing in the context of a significant but selective impairment of SM, through the single case study of a svPPA patient, using a semantic categorization task about biological entities and manufactured objects. Despite equivalent behavioral performance, this study revealed a pattern of significant hyperactivation within key regions of the semantic network in the svPPA patient in comparison with controls, extending to the left inferior temporal gyrus and right ATL region. Overall, these findings emphasize that peri-atrophic regions within the ATL may support remaining semantic abilities.

Finally, the last chapter of this thesis (chapter 4) is dedicated to reflect on the clinical and theoretical implications associated with the results of these two studies. The limitations of this thesis and future perspectives are also addressed in this section.

**Keywords:** semantic memory, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, semantic variant primary progressive aphasia, magnetoencephalography.

# Table des matières

|   |      |
|---|------|
| Résumé .....  | i    |
| Abstract .....  | iii  |
| Table des matières.....   | v    |
| Liste des tableaux.....   | vii  |
| Liste des figures .....   | viii |
| Liste des abréviations .....  | ix   |
| Remerciements.....  | xi   |
| <br>  |      |
| CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE .....                                | 1    |
| 1.1 Mémoire sémantique .....  | 2    |
| 1.2 Architecture cognitive et cérébrale de la MS.....                   | 4    |
| 1.3 Processus dynamiques du traitement sémantique : la N400 .....       | 9    |
| 1.4 Mémoire sémantique et vieillissement normal .....                   | 11   |
| 1.5 Mémoire sémantique et vieillissement pathologique .....             | 12   |
| 1.5.1 Les démences.....   | 12   |
| 1.5.2 La maladie d'Alzheimer .....                                      | 12   |
| 1.5.3 Les troubles sémantiques dans la MA.....                          | 14   |
| 1.5.4 Le Trouble cognitif léger.....                                    | 15   |
| 1.5.5 Les troubles sémantiques dans le TCLa.....                        | 19   |
| 1.5.6 Les bases cérébrales des atteintes sémantiques dans le TCLa ..... | 20   |
| 1.5.7 Le variant sémantique de l'aphasie primaire progressive.....      | 22   |
| 1.5.8 Les bases cérébrales du déclin sémantique dans l'APPvs.....       | 25   |
| 1.6 Réorganisation cérébrale, compensation et MS.....                   | 26   |
| 1.7 Position du problème, objectifs et structure de la thèse .....      | 32   |

|  |         |
|--|---------|
| CHAPITRE II : ARTICLE 1 .....  | 36      |
| 2.1 Apport des co-auteurs .....  | 37      |
| 2.2 Functional Changes in the Cortical Semantic Network in Amnesic Mild Cognitive Impairment.....  | 38      |
| <br>CHAPITRE III : ARTICLE 2.....  | <br>85  |
| 3.1 Apport des co-auteurs .....  | 86      |
| 3.2 Neural Substrates of Semantic Processing in Semantic Variant Primary Progressive Aphasia: A magnetoencephalography (MEG) case study..... | 87      |
| <br>CHAPITRE IV : DISCUSSION GÉNÉRALE.....   | <br>124 |
| 4.1 Rappel des objectifs et synthèse des résultats .....   | 125     |
| 4.1.1 <i>Synthèse des résultats du premier article</i> .....   | 126     |
| 4.1.2 <i>Implications théoriques et cliniques : corrélats neurofonctionnels de l'atteinte en MS dans le TCLa</i> .....                       | 127     |
| 4.1.3 <i>Synthèse des résultats du second article</i> .....  | 137     |
| 4.1.4 <i>Implications théoriques et cliniques : corrélats neurofonctionnels de l'atteinte sémantique dans l'APPvs</i> .....                  | 138     |
| 4.1.5 <i>Implications théoriques générales</i> .....   | 143     |
| 4.3 Limites méthodologiques de la thèse et pistes futures .....  | 147     |
| 4.4 Conclusion .....   | 149     |
| <br>BIBLIOGRAPHIE .....  | <br>150 |



# Liste des tableaux

## CHAPITRE II : ARTICLE 1

|                   |   |     |
|-------------------|---|-----|
| <b>Table I.</b>   | Group demographics and neuropsychological test results .....      | 74  |
| <b>Table II.</b>  | Differences of activation between aMCI and healthy controls. .... | 78  |
| <b>Table III.</b> | List of the stimuli used in the semantic decision task.....       | 81  |
| <b>Table IV.</b>  | Correlations between MEG activations and performance .....        | 82  |
| <b>Table I.</b>   | Group demographics and neuropsychological test results .....      | 116 |
| <b>Table II.</b>  | Regions of significant atrophy for patient EC.....                | 118 |
| <b>Table III.</b> | Peaks of functional hyperactivation.....                          | 120 |

# Liste des figures

## CHAPITRE II : ARTICLE 1

|                  |   |     |
|------------------|---|-----|
| <b>Figure 1.</b> | Averaged ERMf temporal curves of the control and patient groups .....             | 76  |
| <b>Figure 2.</b> | Maps of functional and structural analyses results .....                          | 77  |
| <b>Figure 3.</b> | Trial design in the magnetoencephalography (MEG) semantic task .....              | 80  |
| <b>Figure 1.</b> | Structural MRI image of EC's brain .....  | 115 |
| <b>Figure 2.</b> | Trial design illustrating an example of a trial for the congruent condition ..... | 117 |
| <b>Figure 3.</b> | Regions of significant atrophy for patient EC .....                               | 119 |
| <b>Figure 4.</b> | Patterns of mean functional activation for EC and the Control group .....         | 121 |
| <b>Figure 5.</b> | Differences in MEG activation between EC and the Control group .....              | 122 |
| <b>Figure 6.</b> | Interaction effect ( <i>group x condition</i> ) .....                             | 123 |

## Liste des abréviations

### Abréviations utilisées en français

APPvs – variante sémantique de l’aphasie primaire progressive

CPI – cortex préfrontal inférieur

DS – démence sémantique

GTMp – gyrus temporal moyen postérieur

IRM – imagerie par résonance magnétique

IRMf – imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LTA – lobe temporal antérieur

MA – maladie d’Alzheimer

MB – matière blanche

MÉ –mémoire épisodique

MEG – magnétoencéphalographie

MS – mémoire sémantique

TCL – trouble cognitif léger

TEP – tomographie par émission de positrons

TMS – stimulation magnétique transcrânienne

### Abréviations utilisées en anglais

AD – Alzheimer’s disease

aMCI – amnesic mild cognitive impairment

ATL – anterior temporal lobe

BORB – Birmingham Object Recognition Battery

CT – cortical thickness

fMRI – functional magnetic resonance imaging

IPC – inferior prefrontal cortex

ITG – inferior temporal gyrus

MEG – magnetoencephalography

MRI – magnetic resonance imaging

PET - Positron-emission tomography

pMTG – posterior middle temporal gyrus

RT – reaction time

SM – semantic memory

svPPA – semantic variant primary progressive aphasia

TMS – transcranial magnetic stimulation

WM/GM – white matter / grey matter

*À Mathieu*

*Qui m'a nourrie de rires, d'amour et de kale  
Pendant toutes ces années  
Où je m'abreuvais de science*

## Remerciements

D’abord, je tiens à offrir mes remerciements les plus sincères à Sven Joubert, mon directeur de recherche. Merci pour ton soutien, ta disponibilité, ton grand respect et ta bienveillance, qui m’ont permis de me sentir en confiance pendant toutes ces années, malgré les rebondissements, les embûches et mes angoisses existentielles! Merci de m’avoir partagé ta passion indéfectible envers la recherche et ta rigueur scientifique, auxquelles j’espère avoir fait honneur à travers la rédaction de cette thèse. Merci d’avoir suffisamment cru en moi pour me donner envie de me dépasser jusqu’à la toute fin de ce long parcours.

Ce travail n’aurait pu être accompli sans l’aide de Pierre Jolicoeur, mon co-directeur de recherche. Merci d’avoir été celui qui m’a initiée aux rudiments de la recherche scientifique alors que je n’étais qu’au début de mon baccalauréat. Merci pour tes enseignements et tes réflexions qui m’auront certes déroutée (quelquefois tourmentée!), mais surtout amenée à repousser mes limites tout au long de mon cheminement doctoral. Merci également pour ton soutien, ta disponibilité et ta patience pendant toutes ces années.

Ma gratitude va également aux gens que j’ai côtoyés au sein de ces laboratoires de recherche. Merci à Simona Brambati, à Patrick Bermudez et à Stephan Grimault, qui m’ont guidée avec une patience infinie à travers les méandres des analyses statistiques en neuroimagerie. Merci à Jacinthe Lacombe, pour ta présence, ton écoute et tes judicieux conseils.

À travers ce parcours parfois mouvementé, j’aurai aussi pu compter sur le soutien de mes collègues de la cohorte doctorale de 2011, que ce soit pour célébrer les petites victoires ou pour m’offrir du réconfort à travers les moments plus difficiles. Un merci tout particulier à Catherine Vien, à Marie-Élaine Lagrois et à Émilie Ouellet pour votre présence, votre écoute bienveillante et votre humour, qui ont ensoleillé mes journées de rédaction.

Je dédie aussi une pensée à Alessandra Schiavetto, Catherine Vanasse, Marie-Ève Nadeau et Geneviève Duchesne, ces femmes exceptionnelles qui ont participé à ma formation clinique. Merci d’avoir investi tout ce temps et ces ressources pour m’aider à parfaire mes compétences de neuropsychologue. Un merci tout spécial à Geneviève pour ta confiance, ton authenticité, et tes *pep talk* qui m’ont redonné du mordant dans les moments de découragement.

Je souhaite également remercier ma famille du plus profond de mon cœur. Maman, Natalie, Catherine - je manque de mots pour vous exprimer l'ampleur de ma gratitude. Merci pour votre soutien indéfectible tout au long de ce parcours doctoral. Merci de m'avoir servi de modèle d'engagement, de discipline et de persévérance. Par-dessus tout, merci infiniment d'avoir cru sans relâche en ma capacité de mener ce projet à terme, surtout dans ces moments où moi-même, je n'étais plus certaine d'y croire.

Enfin, merci à mon conjoint Mathieu, d'avoir su trouver les mots, au quotidien, pour m'encourager, me reconforter, m'apaiser. Merci pour ta confiance – je n'aurais pas pu trouver un meilleur partenaire pour m'accompagner au fil de cette aventure.

# **CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE**

## 1.1 Mémoire sémantique

La mémoire sémantique (MS) est un système mnésique complexe au sein duquel est contenu l'ensemble des connaissances générales sur le monde extérieur que nous cumulons tout au long de notre existence : les connaissances linguistiques (lexique des mots et de leur signification, symboles et règles syntaxiques), historiques, géographiques, scientifiques et culturelles. Elle permet de donner du sens à nos perceptions et de faire des inférences concernant le monde qui nous entoure (Belliard, 2007). Or, notre capacité à effectuer un traitement sémantique efficace, ou à activer judicieusement cette impressionnante base de savoirs, s'avère déterminante au quotidien, que ce soit dans un contexte langagier, de raisonnement, de planification et/ou de résolution de problèmes (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009). C'est d'ailleurs à travers notre compréhension du sens des concepts et des mots qui composent notre langage que nous sommes capables d'entretenir une conversation sensée et, de façon plus large, de nourrir des liens sociaux significatifs avec autrui.

La MS constitue, selon de nombreux auteurs, un système distinct de la mémoire épisodique (ME), tant en ce qui concerne son contenu et son mode de fonctionnement que ses bases neuroanatomiques (Mishkin, Vargha-Khadem, & Gadian, 1998; Tulving, 1972) Ainsi, contrairement aux souvenirs épisodiques, qui trouvent ancrage au sein d'un contexte spatio-temporel et affectif précis (« *je me souviens* ») et permettent à un individu de se remémorer un événement qu'il a vécu personnellement dans toute sa richesse, les connaissances sémantiques sont décontextualisées (« *je sais* ») et habituellement partagées par l'ensemble des membres d'un même groupe culturel (Jeannerod, 2002).

Parmi les épreuves les plus fréquemment utilisées en contexte clinique pour évaluer la MS, on retrouve celles de dénomination d'images (p. ex. test de dénomination d'images *DO 80* de Deloche and Hannequin (1997); ou encore le *Boston Naming Test* élaboré par Goodglass, Kaplan, and Weintraub (1983)) et de fluence verbale (p. ex. fluence sémantique, ou catégorielle). C'est également le cas des épreuves d'appariement sémantique, qui impliquent de sélectionner parmi différentes représentations (mots ou images) celles qui entretiennent un lien sémantique fonctionnel ou catégoriel (p. ex. *Pyramids and Palm Tree test* de Howard and Patterson (1992)). Celles-ci s'avèrent intéressantes pour investiguer plus finement l'intégrité du



réseau sémantique, puisqu'elles nécessitent la récupération, l'activation et la comparaison des informations sémantiques propres à chaque stimulus afin d'identifier adéquatement les paires associées. Ces épreuves offrent également la possibilité de varier la modalité de présentation des stimuli (mots vs. images), le type de lien sémantique recherché et la précision du traitement demandé. Cependant, elles ne permettent pas de sonder l'intégrité des caractéristiques sémantiques spécifiques aux concepts présentés. Pour ce faire, il importe de recourir à des épreuves qui permettent de vérifier les caractéristiques conceptuelles fonctionnelles, sensorielles et /ou contextuelles propres aux concepts au moyen de questions spécifiques (p. ex. pour le concept « chien » ; *est-ce que c'est un animal ? est-ce que ça a quatre pattes?* etc.) (Laisney, Eustache, & Desgranges, 2009).

Or, si la majorité des tâches utilisées actuellement pour investiguer la MS évaluent les connaissances sémantiques relatives aux objets biologiques (p. ex. animaux) et manufacturés (p. ex. outils), quelques épreuves ont plus récemment été élaborées afin de sonder les connaissances spécifiques associées aux entités uniques (p. ex. personnes, monuments et événements célèbres). Parmi celles-ci, les protocoles PUB-40 (Langlois, Joubert, Benoit, Dostie, & Rouleau, 2015) et POP-40 (Benoit, Rouleau, Langlois, Dostie, & Joubert, 2018), de même que leurs versions abrégées (PUB-12/POP-10) ont été élaborés afin de permettre la détection d'atteintes sémantiques subtiles, tel que c'est le cas dans les stades débutants de certaines maladies neurodégénératives, et pour lesquelles il arrive que les mesures plus générales de la MS se révèlent insuffisamment sensibles. Ces épreuves validées et spécifiquement adaptées à la population âgée du Québec possèdent un bon niveau de sensibilité/spécificité et permettent d'investiguer, au moyen de questions à choix multiples, l'intégrité des connaissances sémantiques spécifiques sur les personnes célèbres et les événements publics.

En somme, plusieurs épreuves existent actuellement afin de permettre aux cliniciens d'évaluer la MS. Or, plusieurs d'entre elles ne fournissent que des informations partielles sur l'intégrité du réseau de connaissances sémantiques. En outre, elles sont rarement spécifiques, impliquant simultanément plusieurs fonctions telles que l'attention, la mémoire de travail, le traitement/reconnaissance visuelle et les processus exécutifs stratégiques associés à la

récupération des informations en mémoire (p. ex. *Boston Naming Test*, fluence sémantique) (Laisney et al., 2009). De ce fait, l'échec à l'une ou l'autre de ces épreuves s'avère généralement insuffisant pour être interprété comme la manifestation d'une détérioration de la MS, tout comme la réussite de ces épreuves isolées ne permet pas d'attester de son intégrité. Leur usage à des fins diagnostiques requiert ainsi du clinicien qu'il s'attarde aux contrastes et aux patrons d'erreurs mis en évidence au sein de celles-ci, afin de bien cibler les différents facteurs en cause dans l'expression comportementale des déficits sémantiques.

## **1.2 Architecture cognitive et cérébrale de la MS**

En raison de l'importante variété de connaissances contenues en MS, les premiers modèles neuroanatomiques conceptualisaient celle-ci comme découlant d'une « connectivité neuronale universelle » qui, par conséquent, ne s'inscrivait pas au sein d'un réseau spécifique de connexions neuronales (Fodor, 1983). Cela étant, au cours des dernières décennies, de nombreux efforts de recherche ont permis d'étayer notre compréhension de l'organisation de la MS, tant d'un point de vue conceptuel que neuroanatomique. Ceux-ci ont culminé avec l'émergence des premiers modèles computationnels « distribués » du traitement sémantique (Tranel, Damasio, & Damasio, 1997). Selon cette perspective, le réseau sémantique serait constitué d'un large enchevêtrement de structures corticales unimodales interconnectées, au sein duquel seraient distribués les attributs spécifiques associés aux entités conceptuelles (p. ex. les propriétés se rapportant au nom, à l'action, la couleur ou la forme d'un objet). En outre, les associations entre les différentes paires d'attributs étant codées selon différentes voies neuroanatomiques, l'activation du réseau serait modulée de façon différentielle en fonction de la nature/modalité de la tâche demandée. Conséquemment, le fait de demander à un individu de générer le nom d'un animal à partir d'un son qui lui est caractéristique aurait pour incidence de « diriger » l'activation corticale vers une voie différente (p. ex. le cortex auditif) de celle utilisée si on avait demandé à ce même individu de générer le nom de ce même objet à partir de sa forme (p. ex. le cortex visuel) (Patterson, Nestor, & Rogers, 2007).

L'apport empirique de nombreux travaux publiés suite à l'élaboration du modèle distribué de la MS a poussé certains de ses auteurs à le faire évoluer selon une perspective davantage intégrée (« distribué-plus-hub »), à travers l'ajout d'un carrefour (« hub ») où toutes

les associations entre les paires d'attributs (telles que la forme et le nom, la forme et l'action, ou la forme et la couleur) sont traitées par la même population de neurones et de synapses, indépendamment de la tâche. Ce « hub », localisé bilatéralement dans les lobes temporaux antérieurs (LTA), aurait pour fonction d'intégrer l'information provenant d'inputs sensoriels, affectifs, moteurs et linguistiques afin de générer une représentation conceptuelle unifiée, amodale et abstraite, laquelle serait amenée à se complexifier au fil des multiples expériences cumulées par un individu au cours de son existence. En plus de permettre la construction de concepts cohérents, le « hub » a également pour fonction de favoriser la généralisation entre des concepts similaires, même lorsqu'ils possèdent des attributs respectifs très différents (p. ex. *pétoncle* et *crabe*). Or, la mise en lumière d'un « hub » assumant un rôle central au sein du traitement sémantique repose en majeure partie sur l'étude et la caractérisation relativement récente de patients souffrant de *démence sémantique* (DS), plus récemment renommée *variant sémantique d'aphasie primaire progressive* (APPvs). Ce syndrome qui a été décrit de façon détaillée pour la première fois par Snowden, Goulding, and Neary (1989) est caractérisé par une altération profonde et amodale de la MS et, au niveau cérébral, par une atteinte prédominante et relativement circonscrite des LTA (*puisque'il constitue un concept central au sein de la présente thèse, ce syndrome sera abordé plus en détails dans la section suivante*).

Dernièrement, ce modèle « distribué-plus-hub » s'est développé en intégrant la « cognition sémantique contrôlée », qui désigne l'ensemble des mécanismes neurocognitifs sous-tendant l'utilisation, la manipulation et la généralisation des connaissances sémantiques de façon adaptée au contexte (Ralph, Jefferies, Patterson, & Rogers, 2017). Cette version actualisée postule que le traitement sémantique repose sur l'action concertée de deux réseaux interconnectés, lesquels sont soutenus par des régions corticales distinctes.

Le premier réseau est dit « représentationnel », tandis que le second a plutôt une fonction « de contrôle ». Le réseau représentationnel réfère au hub amodal assurant la formation de représentations conceptuelles intégrées. Or, depuis son apparition au cœur des modèles du réseau sémantique, notre compréhension de la contribution des LTA au traitement sémantique s'est grandement affinée. Le fonctionnement de cette région a ainsi été étudié de façon exhaustive, en employant des méthodologies variées (études lésionnelles et en neuroimagerie

fonctionnelle, au moyen de la tomographie par émissions de positons - TEP - et de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle - IRMf -, auprès de patients APPvs et de participants sains). Ces études ont notamment permis de localiser le « hub » sur la face ventrolatérale des LTA, de même que d'établir la contribution bilatérale de cette région au sein du traitement sémantique, qu'il s'effectue dans un contexte verbal ou non-verbal (Pobric, Jefferies, & Ralph, 2007; Ralph et al., 2017; Ralph, Pobric, & Jefferies, 2009). Ainsi, bien que l'apport respectif de chaque hémisphère demeure encore à être mieux compris, l'état actuel des connaissances sur le système représentationnel suggère une organisation fonctionnelle transmodale, où l'activité fonctionnelle du « hub » sémantique est en réalité supportée par un réseau de connexions neuronales impliquant les deux LTA. À l'exception d'une activité relativement plus latéralisée à gauche lorsque les stimuli sont langagiers, ces deux « demi-hub » fonctionneraient en tandem pour assurer le traitement sémantique chez les sujets sains, formant un système bilatéral, interactif et partiellement redondant (Rice, Lambon Ralph, & Hoffman, 2015). De ce fait, dans le contexte d'atteintes unilatérales du LTA, la contribution du « demi-hub » fonctionnel (non-atteint) se verrait augmentée, notamment à travers une connectivité fonctionnelle inter-LTA accrue, tel que démontré au moyen de protocoles combinés utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et l'IRMf. En plus de favoriser un traitement résiduel, cette réorganisation fonctionnelle rend le réseau sémantique particulièrement résistant aux dommages cérébraux (Binney & Ralph, 2015; Jung & Lambon Ralph, 2016). Malgré tout, certains troubles cognitifs émergeraient dans le contexte d'une atteinte unilatérale des LTA, lesquels différencieraient en fonction de l'hémisphère endommagé. Ainsi, en raison de son rôle privilégié au sein du traitement verbal/langagier, l'atteinte du LTA gauche serait associée à une anomie plus marquée, tandis qu'une prosopagnosie serait plus fréquemment observée lorsqu'il s'agit du LTA droit, suggérant une prédilection pour le traitement sémantique propre aux visages (Gainotti, 2012; Ralph, Ehsan, Baker, & Rogers, 2012). Dans l'ensemble, les profils documentés au sein de nombreuses études neuropsychologiques et en neuroimagerie attestent d'un réseau sémantique distribué bilatéralement, mais certaines distinctions existeraient au sein de la modalité d'entrée / de sortie de l'information privilégiée par chacun des hémisphères (Gainotti, 2012, 2015; Ralph et al., 2012; Ralph et al., 2017; Rice et al., 2015).

En outre, les plus récentes avancées en connectivité fonctionnelle et structurelle

suggèrent l'existence d'une gradation fonctionnelle du traitement sémantique au sein des LTA (Binney, Parker, & Ralph, 2012; Pascual et al., 2013). Ainsi, les différentes sous-régions du LTA seraient impliquées/activées de façon différentielle dans le traitement de certaines catégories conceptuelles en fonction de leur connectivité respective avec d'autres structures cérébrales. Ainsi, de par sa connectivité avec les systèmes visuels (par rapport aux systèmes auditif ou linguistiques), la face interne des LTA serait spécialisée dans le traitement de matériel visuel et des concepts concrets (Clarke & Tyler, 2015; Hoffman, Binney, & Ralph, 2015), tandis que les régions supérieures seraient davantage recrutées lors du traitement de matériel auditif et des concepts abstraits en raison de sa plus grande connectivité aux systèmes linguistiques (Hoffman et al., 2015; Visser & Ralph, 2011). Quant au pôle temporal, sa forte connectivité aux réseaux qui sous-tendent la cognition sociale favoriserait son implication préférentielle lors du traitement et de la formation de concepts sociaux (Olson, McCoy, Klobusicky, & Ross, 2013; Ross & Olson, 2010; Zahn et al., 2007).

Tel que mentionné précédemment, le second réseau en est un « de contrôle » ; il soutient l'ensemble des mécanismes exécutifs spécifiques au traitement sémantique, lesquels ont pour fonction de manipuler l'activation au sein du système représentationnel (notamment via des projections descendantes vers les LTA) afin de permettre la formulation d'inférences pertinentes et de comportements appropriés en fonction des contingences de la tâche (Ralph et al., 2017; Whitney, Kirk, O'sullivan, Lambon Ralph, & Jefferies, 2010; Whitney, Kirk, O'Sullivan, Ralph, & Jefferies, 2012). Si ces mécanismes sont peu recrutés lors de situations largement automatisées du quotidien où les objets servent leur fonction habituelle (p. ex. utiliser un couteau pour couper une tartine), ils jouent toutefois un rôle crucial lors de circonstances plus ambiguës. Ils permettent notamment d'inhiber la représentation fonctionnelle typique d'un objet, afin de mettre l'emphase sur d'autres caractéristiques moins connues / familières lorsque celles-ci sont pertinentes à la tâche (p. ex. utiliser un couteau pour prendre de la confiture dans un pot), ou encore permettent une interprétation adéquate de mots dont le sens est amené à varier en fonction du contexte (Ralph et al., 2017). Ces processus reposent sur un réseau neuronal élargi, lequel serait constitué du cortex préfrontal inférieur (CPI) et de la région temporopariétale (gyrus temporal moyen postérieur (GTMP) et lobule pariétal inférieur) (Jefferies, 2013; Noonan, Jefferies, Visser, & Ralph, 2013; Ralph et al., 2017; Whitney et al., 2010). Sur le plan empirique,

la mise en lumière du système de contrôle sémantique et de ses bases neuroanatomiques s'appuie à la fois sur la recherche en neuropsychologie clinique et neuroimagerie fonctionnelle. D'abord, les études cliniques conduites auprès de patients souffrant d'une aphasie secondaire à une lésion vasculaire / blessure pénétrante touchant la région temporopariétale ou la région préfrontale (également appelée *stroke* ou *semantic aphasia*) ont permis de mettre en évidence un profil comportemental caractérisé par des difficultés relatives à l'accès, à la manipulation et à l'utilisation des connaissances sémantiques en contexte, spécialement lors d'épreuves à haute charge exécutive, et en dépit d'un stock sémantique bien préservé (Jefferies & Lambon Ralph, 2006). Or, bien que les mécanismes d'inhibition apparaissent particulièrement fragilisés lorsque le CPI est atteint (c.-à-d. hausse de la sensibilité à l'interférence et du nombre d'erreurs persévératives), il est actuellement reconnu que l'atteinte de l'une ou l'autre de ces deux régions perturbe de façon semblable le fonctionnement des mécanismes de contrôle sémantique (Gardner et al., 2012; Jefferies & Lambon Ralph, 2006; Noonan, Jefferies, Corbett, & Ralph, 2010; Ralph et al., 2017). De plus, la contribution similaire du CPI et de la région temporopariétale au contrôle sémantique a été mise en évidence lors de protocoles variés en neuroimagerie ; ainsi, le fait d'induire une « lésion virtuelle » à l'une ou l'autre de ces régions au moyen de la TMS perturbe momentanément le traitement sémantique, particulièrement lors d'épreuves à haute charge exécutive (Hoffman, Jefferies, & Ralph, 2010; Whitney et al., 2012). Tel que suggéré au sein d'études récentes en IRMf, la spécialisation fonctionnelle de ces régions varierait plutôt selon un gradient supérieur-inférieur. Ainsi, la portion ventrale / antérieure des régions préfrontale et temporopariétale serait préférentiellement impliquée au sein des processus exécutifs de sélection et de récupération en mémoire, tandis que la portion dorsale / postérieure de ces mêmes régions serait plutôt recrutée lorsque le degré de difficulté globale de la tâche augmente, peu importe sa nature, reflétant une implication exécutive plus large (Duncan, 2010; Fedorenko, Duncan, & Kanwisher, 2012; Ralph et al., 2017). Ce gradient de spécialisation fonctionnelle a également été reproduit au moyen de la TMS, où l'envoi d'une décharge inhibitrice à la partie ventrale du CPI et au GTMp (composantes inférieures du réseau) entraîne un ralentissement sélectif des habiletés de jugement sémantique, lequel s'oppose à un ralentissement global des capacités de jugement décisionnel dans le contexte d'une décharge à la région pariétale inférieure (composante supérieure du réseau) (Hoffman et al., 2010; Whitney, Jefferies, & Kircher, 2011; Whitney et al., 2012). Cette organisation graduée du réseau de

contrôle sémantique est également appuyée par les plus récentes avancées en connectivité structurelle et fonctionnelle, lesquelles mettent en évidence une connexion robuste entre les LTA (système représentationnel) et les composantes inférieures du réseau de contrôle, alors que ses composantes supérieures ne s'y rattacheraient pas (Binney et al., 2012; Pascual et al., 2013).

### **1.3 Processus dynamiques du traitement sémantique : la N400**

Au-delà des études lésionnelles et en neuroimagerie fonctionnelle, l'utilisation des potentiels évoqués (ERP) offre un éclairage complémentaire à notre compréhension des processus dynamiques qui sous-tendent le traitement sémantique. Ces modifications dans l'activité électrique corticale représentent la réponse du système nerveux central à une stimulation externe (p. ex. sensorielle) ou encore à un événement interne (p. ex. pensée) (Lau, Phillips, & Poeppel, 2008; Luck, 2005). Ils permettent ainsi d'explorer avec précision le déroulement temporel associé à la survenue de divers processus cognitifs. Les composantes ERP précoces (« exogènes ») sont directement liées/modulées par les paramètres physiques du stimulus ; elles atteignent leur amplitude maximale (pic) au cours des quelques centaines de millisecondes suivant sa présentation. Parmi celles-ci, les composantes visuelles précoces P1 (pic 90-120 ms) et N1 (pic 150-200 ms) élicitées au sein de régions du système visuel (gyrus occipital, région occipito-temporale et portion ventrale du gyrus fusiforme), seraient associées au traitement perceptuel de bas niveau (Di Russo, Martínez, Sereno, Pitzalis, & Hillyard, 2002; Luck, 2005; Vogel & Luck, 2000) et modulées par l'attention (Hillyard, Vogel, & Luck, 1998; Luck, 2005). La composante N170, localisée au sein des régions occipito-temporales (gyrus fusiforme/sillon temporal supérieur), présenterait plutôt une forte sensibilité aux visages, reflétant notamment les processus spécifiques liés à l'encodage structural et au traitement configural qui précèdent la reconnaissance et l'identification de ceux-ci (Eimer, 2011; Henson et al., 2007; Itier & Taylor, 2004; Rossion, Joyce, Cottrell, & Tarr, 2003). Quant à la composante visuelle P200, relativement peu étudiée et plus difficile à départager des autres composantes visuelles précoces (p. ex. P3), elle serait localisée au sein de la région pariétale et refléterait un traitement perceptif de plus haut niveau, davantage modulé par l'attention et possiblement impliqué dans l'appariement des *inputs* sensoriels avec les représentations en mémoire (Freunberger, Klimesch, Doppelmayr, & Höller, 2007).

Ces composantes précoces se distingueraient de celles élicitées plus tardivement, qui refléteraient plutôt des processus cognitifs dits « endogènes ». Parmi celles-ci, la composante N400, largement étudiée au cours des dernières décennies, est considérée comme un marqueur neurophysiologique particulièrement robuste du traitement sémantique. Décrite initialement par Kutas and Hillyard (1980) dans un contexte linguistique, la N400 constitue une déviation négative au sein de l'activité électrophysiologique, qui débute entre 200 et 300 ms suite à la présentation (visuelle ou auditive) d'un mot, puis atteint une amplitude maximale à une latence d'environ 400 ms (Luck, 2005). Fréquemment décrite dans un contexte syntaxique, l'amplitude de l'onde N400 est principalement modulée par la force du lien sémantique (congruité, fréquence/familiarité, typicalité/prédictibilité) entre les éléments du processus combinatoire (Lau et al., 2008). Spécifiquement, elle serait maximale dans le contexte de concepts sémantiquement incongrus ou rarement associés, et refléterait le déploiement des mécanismes cognitifs responsables de l'accès aux représentations sémantiques et de l'intégration avec le contexte (Federmeier & Laszlo, 2009; Kutas & Federmeier, 2011). Or, la N400 ne répondrait pas uniquement aux violations syntaxiques ; elle serait également produite en contexte d'amorçage sémantique et serait sensible à tout matériel nécessitant un accès à la MS, que celui-ci soit langagier (phrases, mots isolés) ou non (images, visages, sons environnementaux) (Kutas & Federmeier, 2011; Kutas & Hillyard, 1980; Lau et al., 2008; Marinković, 2004). De plus, la présentation d'un seul mot/concept serait suffisante pour générer une activité cérébrale à environ 400 ms (similaire à la N400) (Kutas & Federmeier, 2011; Marinković, 2004). Selon cette perspective, au-delà de sa sensibilité aux anomalies sémantiques, la N400 constituerait une réponse corticale normale provoquée par tout stimulus porteur de sens, et reflétant l'activité du réseau sémantique (Besson, Magne, & Regnault, 2004; Kutas & Federmeier, 2011). Dans le même ordre d'idées, une étude en MEG conduite par Marinkovic et al. (2003) a permis de mettre en lumière un patron dynamique d'activité cérébrale caractérisé par une activation initiale des régions modalités-spécifiques jusqu'à environ 400 ms post-stimulus, laquelle convergerait alors vers les LTA et ce, indépendamment de la modalité de présentation des stimuli. Dans l'ensemble, ces nombreux efforts de recherche appuient le fait que la N400 constituerait un marqueur neurophysiologique sémantique (amodal) (Besson et al., 2004; Kutas & Federmeier, 2011; Marinković, 2004), dont la dynamique fonctionnelle s'inscrit en concordance avec l'organisation proposée par les plus récents modèles neuroanatomiques de la MS.



## 1.4 Mémoire sémantique et vieillissement normal

Plusieurs fonctions cognitives voient leur efficacité décliner au cours du vieillissement normal (Park et al., 2002). En effet, il est aujourd'hui établi que les personnes âgées saines présentent une diminution de leur vitesse de traitement ainsi que dans le rendement offert lors d'épreuves sollicitant la mémoire épisodique, la mémoire de travail et les fonctions exécutives (Cabeza & Dennis, 2012; Hedden & Gabrieli, 2004; Park et al., 2002). Ce déclin s'expliquerait notamment par une baisse de l'efficacité des stratégies d'encodage, de récupération et des mécanismes permettant l'inhibition, la sélection et la manipulation d'informations pertinentes en mémoire de travail. De plus, une réduction significative du volume de matière grise des régions préfrontales, qui sous-tendent ces processus exécutifs, est documentée au cours du processus de vieillissement normal (Cabeza & Dennis, 2012; Dennis & Cabeza, 2008). À l'inverse, le stock sémantique représente un aspect du fonctionnement cognitif peu vulnérable aux effets de l'âge. Celui-ci aurait tendance à s'accroître au fil du temps et reflèterait d'ailleurs une des composantes à l'origine de la « sagesse » conférée au vieillissement (Baltes, Staudinger, Maercker, & Smith, 1995). En effet, plusieurs études conduites auprès de personnes âgées saines ont mis en évidence une performance équivalente, voire supérieure à celle de jeunes adultes dans des épreuves recrutant les connaissances sémantiques (p. ex. appariement, catégorisation) (Goral, Spiro, Albert, Obler, & Connor, 2007; Park et al., 2002; Schaie, 1996). Dans le même ordre d'idée, l'intelligence cristallisée, mesurée au moyen d'épreuves qui sondent les connaissances sémantiques (p. ex. maîtrise du langage/vocabulaire, connaissances générales, etc.), est préservée dans le vieillissement, relativement à l'intelligence fluide (Burke, 2006). Cette capacité des sujets âgés à conserver des habiletés d'analyse et de jugement sémantique comparables aux sujets jeunes s'expliquerait principalement par la préservation relative des LTA, bien que certains mécanismes de réorganisation cérébrale contribuent également à maintenir l'efficacité du traitement sémantique au cours du vieillissement (Ansado, Marsolais, Methqal, Alary, & Joannette, 2013). Néanmoins, la diminution de l'efficacité des mécanismes exécutifs associée à la sénescence n'épargne pas complètement la sphère sémantique. Plus précisément, en lien avec des changements dans l'activation des régions frontales, on constate un manque d'efficacité au sein des mécanismes qui sous-tendent l'accès et la récupération des concepts en MS, lequel se traduit par une augmentation des temps de réponse aux épreuves de

dénomination et de production lexicale (Dusjardin & Lemaire, 2008; Wierenga et al., 2008), ou encore par un manque occasionnel du mot (Heine, Ober, & Shenaut, 1999) ou du nom (Maylor, 1990). En résumé, le stock des connaissances sémantiques est préservé au cours du vieillissement normal, mais les mécanismes permettant un accès rapide à ces connaissances deviennent moins efficaces.

## **1.5 Mémoire sémantique et vieillissement pathologique**

En revanche, la MS est particulièrement atteinte dans deux types de maladies neurodégénératives : la maladie d'Alzheimer (MA) et l'APPvs. En effet, ces deux maladies sont caractérisées par une altération précoce et progressive de la MS, et certains auteurs considèrent qu'un déclin de la MS au cours du vieillissement pourrait notamment évoquer un début de démence (Joubert et al., 2010; Venneri, Mitolo, & De Marco, 2016). Les caractéristiques générales de ces deux maladies neurodégénératives et la nature des atteintes sémantiques qui les caractérisent seront détaillées dans les prochaines sections.

### ***1.5.1 Les démences***

Les démences constituent l'une des principales causes d'invalidité chez les personnes âgées, surpassant le cancer, les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux. Actuellement, plus de 402 000 aînés sont atteints d'une démence au Canada. Or, plus d'un million de Canadiens se trouvent directement ou indirectement touchés par ces maladies, dont les impacts sociétaux sont considérables. Il y a également lieu de s'attendre à ce que la prévalence de la démence, qui devrait se chiffrer à 937 000 dans 15 ans, continue de croître avec le vieillissement de la population. Sur le plan économique, les ressources financières déployées pour offrir les soins nécessaires à ces gens devraient atteindre 16 milliards de dollars en 2031, alors que sur le plan social, on estime que plus de 38 millions d'heures auront été investies par les aidants pour prendre soin de leurs proches atteints (Société Alzheimer du Canada, 2016).

### ***1.5.2 La maladie d'Alzheimer***

La MA représente la forme de démence la plus fréquente au sein de la population vieillissante. Elle touche 0,8% des hommes et 0,6% des femmes âgés entre 60 et 64 ans; cette proportion grimpe respectivement jusqu'à 30% et 43%, chez les individus âgés de 90 ans et plus

(Reese et al., 2011). Les personnes atteintes présentent des déficits mnésiques insidieux et lentement progressifs qui altèrent significativement leur fonctionnement au quotidien, autant dans la sphère sociale que professionnelle. Bien que l'atteinte mnésique soit typiquement prépondérante dans la MA (présentation *amnésique*), affectant la capacité des patients à acquérir et de mémoriser de nouvelles informations, elle n'est généralement pas limitée à cette sphère, et s'accompagne fréquemment d'un dysfonctionnement exécutif, même dans les stades plus précoces. D'ailleurs, selon le plus récent consensus, le diagnostic de MA repose nécessairement sur une atteinte qui s'étend à plus d'un domaine cognitif. Dans le cas de certaines variantes atypiques (présentations *non-amnésiques*), une atteinte franche et précoce des fonctions langagières, exécutives ou visuospatiales est plutôt observée ; ces présentations inhabituelles sont toutefois davantage recensées auprès d'individus plus jeunes (< 65 ans, ou *early-onset AD*) (Joubert et al., 2016; McKhann et al., 2011). Autrement, l'atteinte de ces fonctions ne devient manifeste que lors des stades modérés à sévères de la MA. Il en est de même pour les fonctions sensorimotrices et la cognition sociale, qui demeurent plus longtemps préservées au cours de la maladie (American Psychiatric Association, 2013). En outre, des changements sont également observables sur le plan de la personnalité : l'agitation, l'apathie, l'émergence de comportements compulsifs, obsessionnels ou de retrait social, de même que la diminution de l'initiative, de la motivation et de l'empathie, constituent autant de changements comportementaux qui peuvent accompagner le diagnostic de MA. Or, peu importe la nature des troubles observés, leur étiologie ne doit être redevable ni à un état de délirium ou autre trouble psychiatrique majeur, ni susceptible d'être mieux expliquée par une autre condition médicale (notamment, une atteinte cérébrovasculaire) ou par la prise de médication pouvant affecter la cognition (McKhann et al., 2011).

D'un point de vue neuropathologique, bien que débattu, le paradigme de la cascade amyloïde demeure toujours l'hypothèse qui prime pour expliquer le processus dégénératif propre à la MA (Hardy & Higgins, 1992). Cette cascade neuropathologique serait ainsi à l'origine de la perturbation synaptique et éventuellement, de la mort neuronale observée dans la MA. Selon ce modèle, la MA serait caractérisée par deux types de dérèglements neuronaux. Dans un premier temps, un dysfonctionnement de la protéine précurseur amyloïde (APP) serait à l'origine d'une surproduction du peptide  $\beta$ -amyloïde. Son accumulation sous forme de plaques

séniles dans l'espace extracellulaire engendrerait une réponse inflammatoire, et contribuerait, dans un deuxième temps, à la formation de dégénérescences neurofibrillaires, induites par un dérèglement de la protéine Tau dans l'espace intracellulaire. Or, une forte corrélation a d'ailleurs été mise en évidence entre la distribution (densité et progression) de ces enchevêtrements neurofibrillaires et l'évolution des déficits cognitifs observés chez les patients (Guillozet, Weintraub, Mash, & Mesulam, 2003). Dans le même ordre d'idées, cette taupathie progresserait selon un patron cérébral précis et largement invariable, lequel serait tout à fait cohérent avec la nature des atteintes cognitives documentées lors de l'évolution de la maladie (Maccioni, Farías, Morales, & Navarrete, 2010). De ce fait, l'atteinte, d'abord circonscrite au lobe temporal interne (cortex transentorhinal, puis hippocampes), atteindrait les régions temporales antérieures et inférieures (LTA), avant de se diffuser aux aires corticales associatives, puis aux aires corticales primaires. Dans les stades les plus sévères de la maladie, plusieurs régions sous-corticales seraient également touchées (Delacourte, 2006; Delacourte et al., 1999).

### ***1.5.3 Les troubles sémantiques dans la MA***

Au-delà de l'atteinte prédominante et bien documentée de la MÉ, les déficits en MS sont également répandus dans la MA (Adlam, Bozeat, Arnold, Watson, & Hodges, 2006; Mårdh, Nägga, & Samuelsson, 2013), et tous les individus qui sont aux prises avec cette atteinte neurodégénérative présentent éventuellement des troubles sémantiques dans les stades plus avancés de la maladie (Hodges & Patterson, 1995). Ceux-ci engendrent des déficits marqués aux tâches qui impliquent une forme de traitement sémantique, telles que les épreuves de dénomination (sur la base d'images et/ou de descriptions verbales), d'appariement conceptuel, de fluence verbale catégorielle ou encore lors de tâches sondant les connaissances sémantiques à l'aide de questions sur les attributs conceptuels d'entités biologiques ou d'objets manufacturés (Hodges & Patterson, 1995; Joubert et al., 2010; Mendez, Clark, Shapira, & Cummings, 2003; Taler & Phillips, 2008; Verma & Howard, 2012), dans le contexte d'une préservation relative des mécanismes qui sous-tendent le traitement syntaxique (Taler & Phillips, 2008). Par surcroît, ces déficits sémantiques se manifestent de façon très consistante chez les patients, dans la mesure où certains concepts demeurent atteints indépendamment de la tâche ou de la modalité de présentation de l'information (Chertkow & Bub, 1990; Hodges, Salmon, & Butters, 1992). Dans l'ensemble, ce profil d'atteinte suggère que les déficits observés à ces épreuves seraient le

reflet d'une dégradation des connaissances sémantiques (atteinte centrale du « système représentationnel ») plutôt que de découler uniquement d'une incapacité sélective à accéder à ces informations en fonction du contexte (davantage redevable à une atteinte des « processus de contrôle » sémantique) (Paganelli, Vigliocco, Vinson, Siri, & Cappa, 2003; Wierenga et al., 2011). Par ailleurs, les patrons d'erreurs relevés chez les patients suggèrent que le déclin sémantique dans la MA progresserait en suivant la structure hiérarchique des concepts stockés en mémoire sémantique. De ce fait, une préservation relative des connaissances génériques (p. ex. un animal a quatre pattes) serait constatée jusque dans les stades plus avancés de la MA, tandis que les caractéristiques spécifiques qui permettent de distinguer des concepts appartenant à la même catégorie sémantique (p. ex. un husky a les yeux bleus) seraient altérées précocement et continueraient à se détériorer progressivement au fil de la maladie (Chertkow & Bub, 1990; Giffard et al., 2002). Il en serait de même pour les connaissances sémantiques liées aux entités uniques, telles que les personnes célèbres, pour lesquelles une atteinte plus franche serait rapportée chez les individus souffrant de la MA (Joubert et al., 2010; Montembeault et al., 2017; Thompson, Graham, Patterson, Sahakian, & Hodges, 2002). La nature de cette atteinte sera décrite plus en détails dans la section 1.5.5.

#### ***1.5.4 Le Trouble cognitif léger***

Il est aujourd'hui reconnu que l'atteinte des critères diagnostiques de la MA est précédée par une longue période de déclin cognitif. Ce stade initial est décrit comme celui du Trouble cognitif léger (TCL). Le TCL représente ainsi un stade intermédiaire entre le vieillissement sain et la démence, caractérisé par des performances cognitives diminuées en fonction de ce qui est attendu pour l'âge, sans toutefois que celles-ci aient des répercussions significatives sur la réalisation des activités de la vie quotidienne, tel qu'observé dans la démence.

Le diagnostic du TCL s'effectue à travers un processus évaluatif qui tient compte des sphères clinique, cognitive et fonctionnelle (Albert et al., 2011; Petersen et al., 2014). Selon le plus récent consensus, le TCL implique nécessairement la présence d'un déclin au sein d'un ou plusieurs domaines cognitifs, par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement, constaté soit par le patient lui-même, par un membre de l'entourage ou encore par un clinicien. Il repose également sur une performance déficitaire dans au moins un domaine cognitif, tel qu'objectivé

au moyen d'épreuves neuropsychologiques standardisées. Ces déficits ne doivent pas constituer une entrave à l'autonomie fonctionnelle de l'individu dans les activités instrumentales du quotidien ; toutefois, dans la mesure où certaines tâches plus complexes (p. ex. gérer les comptes) demandent désormais un effort accru, le recours à des stratégies compensatoires ou des accommodements fonctionnels peut s'avérer nécessaire. En outre, les difficultés cognitives ne doivent ni être mieux expliquées par une autre affection (p. ex. trouble psychotique ou dépressif, délirium), ni être d'ampleur suffisante pour satisfaire aux critères diagnostiques du trouble neurocognitif majeur (démence) (Albert et al., 2011; American Psychiatric Association, 2013).

Bien que la mémoire constitue à la fois une source de préoccupation récurrente et une atteinte fréquente chez les individus présentant un TCL, des déficits peuvent également être manifestes dans la sphère attentionnelle / exécutive, langagière ou au plan des fonctions visuospatiales. Du fait de cette hétérogénéité existante au sein des profils cliniques qui composent l'entité diagnostique du TCL, de même qu'au sein des trajectoires évolutives qui en découlent, il importe d'en préciser le sous-type en fonction de la ou des sphère(s) cognitive(s) atteintes (Petersen, 2004). Ainsi, au sein du TCL *amnésique* (TCLa), la perte de mémoire constitue le symptôme principal, tandis que les profils *non-amnésiques* (TCLna) peuvent être caractérisés par une atteinte de la sphère attentionnelle et / ou exécutive (p. ex. habiletés de raisonnement, de jugement, de pensée critique, de planification-organisation), du langage, des capacités visuospatiales ou de la vitesse de traitement de l'information (Petersen & Morris, 2005). En outre, chacun de ces deux sous-types peut se voir greffer la mention « à *domaine unique* » si l'atteinte est restreinte à un domaine, ou encore « à *domaines multiples* » lorsque l'atteinte se diffuse au sein de plusieurs sphères cognitives (Gauthier et al., 2006; Petersen, 2004; Petersen et al., 2014). Au-delà de sa fonction descriptive, cette double classification a des implications importantes dans la mesure où elle renseigne à la fois sur l'étiologie potentielle de l'atteinte observée, la pathologie cérébrale sous-jacente, l'étendue, la gravité de la maladie et la probabilité que celle-ci progresse vers une démence (Roberts & Knopman, 2013).

Parmi l'ensemble des individus âgés recevant un diagnostic de TCL, ceux qui présentent une atteinte mnésique au premier plan (TCLa) sont particulièrement à risque d'évoluer vers une

MA. Par exemple, plusieurs études ont établi qu'entre 10 et 15% des individus ayant reçu un diagnostic de TCLa progressent annuellement vers une MA, un taux cinq fois supérieur à celui d'aînés en bonne santé (Petersen & Negash, 2008; Petersen et al., 1999). En outre, dans les cinq à six années suivant l'émergence des troubles mnésiques, plus de la moitié des patients TCLa recevra un diagnostic de MA (Mauri, Sinforiani, Zucchella, Cuzzoni, & Bono, 2012; Petersen et al., 2001; Petersen et al., 1999). En comparaison, ceux dont les déficits concernent d'autres domaines cognitifs (TCLna) évolueront plus fréquemment vers d'autres formes de démence (p. ex. démence à corps de Lewy, démence frontotemporale, démence vasculaire, aphasies progressives primaires) (Rojas & Bettcher, 2016). En revanche, une certaine proportion des individus qui reçoivent un diagnostic de TCL conservent un état stable, voire retrouvent une cognition normale avec le passage du temps (Pandya, Lacritz, Weiner, Deschner, & Woon, 2017). Par exemple, une étude rétrospective récente de Pandya et al. (2017), observait un retour à une cognition normale deux ans post-diagnostic chez 14% des 1208 individus TCL composant leur échantillon. En fonction des critères utilisés, cette proportion peut toutefois atteindre jusqu'à 30-40% de l'échantillon initial (Manly et al., 2008; Roberts et al., 2014). Cependant, chez plusieurs de ces patients, le retour à la normale ne s'avère que passager. En effet, leur risque de « rechuter » vers un TCL et ultérieurement de progresser vers une démence s'avère nettement plus élevé que celui d'individus n'ayant jamais reçu de diagnostic de TCL. Ce fut notamment le cas de 65% des 201 patients TCL étudiés par Roberts et al. (2014) dont l'état s'était normalisé au cours de la période de suivi post-diagnostic. En somme, le TCLa constitue dans une majorité de cas le stade prodromal de la MA. Ainsi, de nombreuses ressources sont actuellement engagées pour identifier des marqueurs qui permettraient de départager, précocement et précisément, les individus les plus à risque de progresser vers une démence de ceux dont l'état cognitif demeurera stable. Comme il n'existe actuellement aucun traitement curatif pour la MA, le recours précoce à des interventions pharmacologiques et cognitives pourrait peut-être permettre de ralentir le processus dégénératif et d'optimiser la compensation des déficits cognitifs manifestés par les patients, de façon à préserver aussi longtemps que possible leur autonomie fonctionnelle. En précisant l'étiologie sous-jacente au syndrome clinique observé chez les patients présentant un TCL, ces marqueurs constituent ainsi un maillon déterminant de l'algorithme décisionnel qui guide le choix du traitement à privilégier pour améliorer leur qualité de vie et celle de leur entourage.

Or, certains marqueurs pathophysiologiques reflétant l'existence des lésions retrouvées dans la MA (p. ex. peptide amyloïde A $\beta$ 42, protéine tau totale et phosphorylée) sont détectables *in vivo* dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le cerveau (p. ex. PIB-PET) et ce, plusieurs années avant que ne surviennent les premiers symptômes de déclin cognitif. En outre, plusieurs altérations métaboliques et structurelles sont relevées au moyen des méthodes actuelles d'imagerie cérébrale. Ainsi, l'hypométabolisme du cortex cingulaire postérieur, du precuneus et de la région temporopariétale mis en évidence en TEP, de même que l'atrophie du complexe de la région hippocampique observée au moyen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) constituent autant de marqueurs prédictifs bien établis de la progression du TCLa vers la MA (Albert et al., 2011; Bailly et al., 2015; Cerami et al., 2015; Frisoni, Fox, Jack, Scheltens, & Thompson, 2010). Cela étant, en raison des coûts élevés associés à leur usage en contexte clinique, l'utilisation de plusieurs de ces biomarqueurs n'est actuellement possible que dans un cadre de recherche au Canada.

Par ailleurs, les tests cognitifs constituent une alternative nettement moins coûteuse permettant de cibler avec un bon niveau de précision les patients TCL les plus susceptibles de convertir vers la MA. Au même titre que dans la MA, la mémoire épisodique représente le premier domaine cognitif altéré chez les personnes TCLa ; le diagnostic repose d'ailleurs sur la présence d'une atteinte objectivée de la mémoire épisodique. En raison de son bon potentiel prédictif du risque précoce de développer une MA, celle-ci a fait l'objet de nombreuses études au cours des dernières décennies. Ainsi, chez les individus présentant un TCLa, des atteintes touchant les processus d'encodage et de récupération en MÉ seraient observables, et seraient particulièrement manifestes lors du rappel libre différé au sein d'épreuves verbales évaluant la mémoire à long terme (p. ex. listes de mots, histoires ou textes) (Dudas, Clague, Thompson, Graham, & Hodges, 2005; García-Herranz, Díaz-Mardomingo, & Peraita, 2016; Perri, Serra, Carlesimo, & Caltagirone, 2007). De plus, d'autres domaines cognitifs peuvent également être altérés chez les individus présentant un TCLa. Au sein d'une méta-analyse regroupant 47 études réalisées auprès de milliers de patients TCLa, Bäckman, Jones, Berger, Laukka, and Small (2005) concluent à l'émergence de déficits au sein de plusieurs domaines cognitifs et ce, plusieurs années avant le diagnostic clinique de MA. Outre la mémoire épisodique, les fonctions attentionnelles et exécutives (habiletés de planification/organisation,



mémoire de travail et vitesse du traitement de l'information) constituaient les domaines les plus touchés, mais des atteintes peuvent également être relevées au sein des fonctions visuospatiales (Belleville, Gauthier, Lepage, Kergoat, & Gilbert, 2014).

### ***1.5.5 Les troubles sémantiques dans le TCLa***

Parmi les atteintes mnésiques documentées dans le TCLa, les déficits en MS n'ont été décrits dans la littérature qu'au cours de la dernière décennie (Ahmed, Arnold, Thompson, Graham, & Hodges, 2008). Bien que longtemps considéré comme survenant aux stades débutants à modérés de la MA, plusieurs études récentes suggèrent que le déclin sémantique survient beaucoup plus précocement qu'on le pensait auparavant. Notamment, dans une étude épidémiologique longitudinale effectuée auprès de plusieurs milliers de personnes âgées, Amieva et al. (2008) ont démontré que le déclin sémantique pouvait s'amorcer jusqu'à 12 ans avant l'annonce du diagnostic de la MA, dans un stade préclinique où les individus âgés sont encore cliniquement « normaux » (c.-à-d. avant le stade du TCL). En outre, les changements en MS étaient manifestes plus tôt que les autres domaines cognitifs évalués. De plus, dans les 10 dernières années, un nombre croissant d'études a mis en évidence et documenté la présence de déficits sémantiques chez des individus ayant un TCLa. Dans un premier temps, un certain nombre de travaux ont documenté un déclin en fluence sémantique, relativement à la fluence littérale (Adlam et al., 2006; Hodges & Patterson, 1995; Taler & Phillips, 2008). Toutefois, les déficits sémantiques les plus manifestes émergent aux épreuves sémantiques qui évaluent les capacités de dénomination ou les connaissances sur des entités uniques telles que des personnes célèbres, des événements célèbres, ou des monuments célèbres (Ahmed et al., 2008 ; Joubert et al., 2008). En effet, les connaissances sur les personnes célèbres, ou la capacité à nommer celles-ci suite à la présentation de leur visage, s'avèrent particulièrement touchées dans le TCLa (Barbeau et al., 2012; Borg, Thomas-Antérion, Bogey, Davier, & Laurent, 2010; Brambati, Peters, Belleville, & Joubert, 2012; Clague, Graham, Thompson, & Hodges, 2011; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Juncos-Rabadán, Facal, Lojo-Seoane, & Pereiro, 2013). Une explication proposée pour expliquer ces difficultés réfère à l'unicité de ces entités. Ainsi, le fait qu'elles possèdent des attributs idiosyncrasiques les rendrait particulièrement vulnérables à la détérioration sémantique. En revanche, les membres d'autres catégories conceptuelles, telles que les entités biologiques (p. ex. animaux, aliments et plantes)

et non-biologiques (p. ex. objets, outils, vêtements), partagent de nombreuses caractéristiques communes, ce qui renforce leurs représentations en MS (Ahmed et al., 2008). En outre, plusieurs études ont démontré que les troubles sémantiques peuvent s'expliquer autant par des difficultés stratégiques en MS (c.-à-d. référant au réseau de « contrôle sémantique »), telles que l'accès lexico-phonologique et la recherche stratégique en MS, que par une dégradation des représentations sémantiques en mémoire (i.e « réseau représentationnel ») (Brambati et al., 2012; Joubert et al., 2010). Enfin, il semble que les déficits sémantiques auraient une valeur prédictive à l'égard du risque de conversion vers la MA, dans la mesure où les participants TCLa ayant évolué vers la MA étaient déjà, plusieurs années auparavant, moins performants pour nommer des visages de personnes célèbres que ceux dont la condition est demeurée stable (Estevez-Gonzalez et al., 2004; Thompson et al., 2002). En somme, les tests sémantiques, particulièrement ceux qui évaluent les connaissances sur les personnes célèbres, pourraient contribuer à affiner le diagnostic de TCLa et surtout à mieux cibler les patients les plus susceptibles d'évoluer vers une MA (Clague et al., 2011; Cuetos, Rodríguez-Ferreiro, & Menéndez, 2009).

### ***1.5.6 Les bases cérébrales des atteintes sémantiques dans le TCLa***

Bien que la nature des atteintes sémantiques ait été relativement bien documentée au cours de la dernière décennie, seules quelques études neuroanatomiques visant à étudier les substrats cérébraux des troubles sémantiques dans la phase préclinique de la MA ont été réalisées (Barbeau et al., 2012; Joubert et al., 2010). Parmi celles-ci, l'étude de Joubert et al., (2010) a mis en évidence une corrélation entre les déficits sémantiques liés aux connaissances sur les personnes célèbres dans le TCLa et le volume de matière grise dans le LTA. Rappelons que divers aspects du traitement sémantique reposent sur l'intégrité de la région du LTA (Binney, Embleton, Jefferies, Parker, & Lambon Ralph, 2010; Brambati, Benoit, Monetta, Belleville, & Joubert, 2010; Brambati et al., 2006; Pobric et al., 2007; Ralph et al., 2017). Notamment, des études chez le sujet sain ont démontré que le traitement sémantique de visages célèbres était associé à une activation bilatérale du LTA (Bozeat, Ralph, Patterson, Garrard, & Hodges, 2000; Brambati et al., 2010; Gorno-Tempini & Price, 2001). En outre, des études neuropsychologiques menées auprès de rares patients présentant une forme atypique de DS, avec une atrophie prédominant dans le LTA droit, ont documenté la présence de troubles

sémantiques sélectifs pour la reconnaissance de personnes connues chez ces individus (Gainotti, Barbier, & Marra, 2003; Joubert et al., 2006). En somme, la région du LTA semble avoir un rôle important dans le traitement sémantique des personnes connues, particulièrement le LTA droit. De plus, dans l'étude de Joubert et al. (2010), la performance sémantique de patients TCLa et MA était corrélée avec le volume de matière grise dans le CPI, région faisant partie intégrante du réseau de contrôle sémantique (Ralph et al., 2017). L'ensemble des résultats neuroanatomiques de cette étude corrobore l'idée évoquée plus haut que les atteintes sémantiques dans le TCLa s'expliquent autant par des difficultés stratégiques en MS (c.-à-d. réseau de « contrôle sémantique », CPI) que par une dégradation des représentations sémantiques en mémoire (c.-à-d. « réseau représentationnel », LTA). Dans une seconde étude visant à étudier les corrélats neuronaux de l'atteinte sémantique dans le TCLa, Barbeau et al. (2012) ont appuyé la présence de déficits significatifs en MS s'étendant à divers sous-domaines sémantiques (p. ex. dénomination de visages connus, connaissances générales, faits historiques, faits géographiques, événements publics célèbres) au sein de ce groupe d'individus. Or, le fait que cette atteinte en MS soit associée avec la réduction du volume de matière grise au sein de plusieurs régions du lobe temporal (cortex enthorinal, perirhinal, temporopolaire et région hippocampique antérieure) suggère également la présence d'une atteinte cérébrale qui s'étend au-delà du système limbique-diencephalique typiquement associé aux déficits en mémoire épisodique dans le TCLa.

En ce qui concerne les éléments du décours temporel sous-tendant le traitement sémantique dans le vieillissement pathologique, des études en électroencéphalographie (EEG) suggèrent que des changements électrophysiologiques liés au vieillissement pourraient représenter des prédicteurs efficaces du déclin cognitif menant vers le TCL et éventuellement la MA (Prichep, 2007). Ainsi, en sachant que les personnes souffrant de TCLa qui sont les plus susceptibles de convertir vers la MA présentent des déficits liés au traitement sémantique, ces résultats motivent l'intérêt d'étudier chez ces populations l'évolution de certaines composantes électrophysiologiques (ERP) caractéristiques du traitement sémantique, telle que l'onde N400, qui pourraient également subir de manière précoce les effets nocifs du vieillissement pathologique. Chez les patients souffrant de la MA, des études en potentiels évoqués ont notamment permis de mettre en évidence une N400 d'amplitude significativement réduite, alors

que les composantes plus précoces associées au traitement perceptif apparaissent préservées (Revonsuo, Portin, Juottonen, & Rinne, 1998). Or, dans une étude longitudinale plus récente, Olichney et al. (2008) ont également relevé certaines atypies dans la présentation de l'onde N400 chez les patients TCLa dont l'état a progressé vers une MA au cours des deux années de suivi, relativement à celle observée chez des personnes âgées saines, ou encore chez un sous-groupe d'individus dont le TCLa est demeuré stable. Ainsi, alors que typiquement une onde N400 de moins grande amplitude est attendue dans le contexte où deux concepts sont sémantiquement reliés (*vs.* non-reliés ; effet de congruité), ou encore lors de la présentation répétée d'un même concept (*vs.* nouvelle présentation ; effet de répétition), une diminution progressive et anormale de ces deux effets a pu être observée chez les patients TCLa dont l'état s'est dégradé. D'ailleurs, au terme de la deuxième année de suivi, ce profil était particulièrement manifeste au sein du groupe de patients dont l'état a progressé vers une MA et ce, sans toutefois que leur performance comportementale ait chuté de façon marquée (Olichney et al., 2008). Ces anomalies de l'onde N400 avaient alors été interprétées comme le reflet d'un dysfonctionnement subtil en MS dans le stade prodromal de la MA, appuyant l'idée de l'émergence précoce d'altérations dans la dynamique fonctionnelle associée au traitement sémantique au sein du processus neurodégénératif. En somme, un nombre croissant d'études souligne l'importance de tenir compte des atteintes sémantiques dans le TCL comme marqueur du risque de conversion vers la MA. Ainsi, l'étude des patrons d'activité cérébrale associés au traitement sémantique pourrait s'avérer particulièrement utile pour comprendre la dynamique fonctionnelle présente dans la phase prodromale de la MA.

### ***1.5.7 Le variant sémantique de l'aphasie primaire progressive***

L'APPvs est un syndrome neurodégénératif dont les critères cliniques ont été rapportés la première fois en 1989 sous l'appellation initiale de *démence sémantique* (Snowden et al., 1989; Warrington, 1975). Il fait partie des dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT) (Neary et al., 1998), et se caractérise par un déclin progressif de l'ensemble des connaissances sur le monde extérieur. Le diagnostic de l'APPvs repose sur un examen clinique approfondi, qui tient compte à la fois du profil cognitif et comportemental du patient. Ainsi, on retrouve au premier plan un déclin insidieux et progressif des habiletés langagières, lequel se répercute de façon significative sur la réalisation des activités quotidiennes. Plus spécifiquement, le

diagnostic de l'APPvs repose au premier plan sur une atteinte des versants expressif (p. ex. manque du mot isolé manifeste en dénomination) et réceptif (e.g déficit en compréhension de mots isolés) du langage (Gorno-Tempini et al., 2011). De ce fait, les individus atteints présentent un déclin graduel du vocabulaire et des connaissances usuelles, affectant leur capacité à comprendre la signification des mots, des percepts visuels, des sons, des goûts et des odeurs (Belliard et al., 2007; Hodges & Patterson, 2007; Snowden, Thompson, & Neary, 2004). L'individu qui présente une APPvs affiche fréquemment une incapacité à reconnaître des objets, des personnes et des lieux auparavant familiers. En outre, cette dégradation conceptuelle affecte le langage écrit, alors que les patients présentent en lecture / écriture un profil s'apparentant à une dyslexie de surface. Des difficultés marquées sont ainsi constatées dans la lecture de mots irréguliers, lesquels ne présentent pas une correspondance orthographique et phonémique directe, et pour lesquels la dénomination adéquate n'est possible qu'en accédant à la représentation sémantique du concept (Wilson, 2009). À l'inverse, les aspects grammaticaux / phonologiques du langage dans l'APPvs demeurent relativement préservés jusqu'aux stades plus avancés de la maladie (Gorno-Tempini et al., 2011). Il en est de même pour les habiletés visuoperceptives, visuospatiales et attentionnelles, le fonctionnement exécutif (mémoire de travail, résolution de problèmes) et la mémoire épisodique (Belliard et al., 2007; Macoir, 2009; Simmons & Martin, 2009; Warrington, 1975).

Au-delà du fait qu'elle s'accroît progressivement au fil du processus neurodégénératif, la perte conceptuelle centrale et amodale observée dans l'APPvs est modulée par certaines variables, telles que la fréquence / familiarité, la prototypicalité, le degré de concrétude (*imageability*) et le niveau de spécificité (taxonomie) du traitement sémantique requis pour chaque concept (Hodges, Savage, & Patterson, 2016; Ralph et al., 2017; Rogers et al., 2006). Ainsi, les difficultés touchent dans un premier temps les concepts peu fréquents, moins familiers et moins représentatifs de leur catégorie sémantique, pour ensuite s'étendre à des concepts plus communs. Le discours spontané demeure donc fluent, mais imprécis et vide de contenu. En ce qui concerne la taxonomie, l'atteinte sémantique se manifeste typiquement en premier lieu par des difficultés quant à la capacité à traiter les concepts à un niveau spécifique (p. ex. *macaque*, pour nommer un singe) relativement à la capacité à traiter le même item à un niveau de traitement plus général (*animal*). De plus, tel que décrit précédemment chez les patients MA, la

connaissance des propriétés permettant de différencier un concept spécifique de ses voisins sémantiques (p. ex. un *husky* a les yeux bleus) est toujours plus vulnérable au déclin que la connaissance des propriétés partagées par des concepts apparentés au sein de la même catégorie (p. ex. un *husky* a quatre pattes). Dans l'ensemble, cette altération progressive des capacités de généralisation et de différenciation entre les concepts sémantiquement similaires amène les patients à fournir une réponse adéquate uniquement lorsque les stimuli sont typiquement représentatifs de leur catégorie et à faire des généralisations à outrance pour ceux qui ne le sont pas, surtout si ces derniers sont par surcroît peu familiers (Patterson, 2008; Patterson & Hodges, 2000). Ces déficits sont particulièrement évidents dans les tâches de production graphique telles que le rappel différé de dessins, où les patients svPPA produisent souvent des images « typées » qui omettent les caractéristiques inhabituelles (p. ex. bosse sur un chameau), ou ajoutent des caractéristiques typiques de la catégorie (e.g canard à quatre pattes) (Bozeat et al., 2003; Patterson & Erzinçlioğlu, 2008; Woollams, Cooper-Pye, Hodges, & Patterson, 2008).

Bien que les déficits sémantiques dominent le tableau clinique, certains changements comportementaux sont également susceptibles de survenir au cours de l'évolution de l'APPvs. Ceux-ci se manifestent souvent par une tendance au retrait émotionnel (c.-à-d. apathie, dépression, irritabilité), un manque de flexibilité et une rigidité mentale accrue (Hodges & Patterson, 2007). Certaines conduites obsessionnelles peuvent alors émerger chez les patients, affectant les loisirs, les habitudes alimentaires et bouleversant les routines quotidiennes (Snowden et al., 2001). En outre, plusieurs études récentes rapportent une diminution croissante des mécanismes d'empathie au fil de l'évolution de la maladie. Celle-ci se manifesterait notamment à travers une diminution de la capacité à percevoir, décoder et interpréter adéquatement les états d'esprits d'autrui (c.-à-d. théorie de l'esprit) (Bejanin et al., 2017; Kumfor et al., 2016; Kumfor & Piguet, 2012). Dans l'ensemble, ces déficits engendrent plusieurs limitations fonctionnelles et sont ultimement associés à une invalidité croissante au quotidien. Cela dit, dans la mesure où une majorité de patients peut survivre plus d'une décennie suite à l'annonce du diagnostic, plusieurs efforts de recherche sont actuellement consacrés à l'élaboration de programmes de rééducation de la MS qui visent le maintien et la généralisation des connaissances. Dans cette optique, il s'avère notamment important de mieux comprendre les corrélats neurofonctionnels de l'atteinte en MS, et de cerner les régions au sein du réseau

sémantique, ou au sein de réseaux cérébraux alternatifs, qui contribuent à assurer un traitement sémantique résiduel dans l'APPvs.

### ***1.5.8 Les bases cérébrales du déclin sémantique dans l'APPvs***

Dans la majorité des cas d'APPvs, le patron d'atrophie initialement observé est asymétrique, bilatéral et prédominant dans l'hémisphère gauche. Une perte de 50 à 80% du volume de matière grise, relativement circonscrite à la surface ventrolatérale des LTA (incluant la région temporopolaire, perirhinale, la portion antérieure du gyrus fusiforme et les gyri temporaux moyen et inférieur), est alors documentée chez les patients (Hodges & Patterson, 2007; Landin-Romero, Tan, Hodges, & Kumfor, 2016). Avec l'évolution de la maladie, l'atrophie progresse invariablement vers les régions controlatérales, alors que les déficits cognitifs et comportementaux deviennent plus manifestes (Brambati et al., 2009; Czarnecki et al., 2008). Au-delà de l'atteinte structurelle, les méthodes actuelles de neuroimagerie révèlent également un fonctionnement métabolique réduit au sein de ces mêmes régions (Acosta-Cabronero et al., 2011; Desgranges et al., 2007). Or, en plus d'être étroitement inter-reliées, ces altérations structurelles et métaboliques au sein du réseau représentationnel sont fortement corrélées avec l'ampleur des déficits sémantiques manifestés par les patients (Davies, Graham, Xuereb, Williams, & Hodges, 2004; Galton et al., 2001; Rosen et al., 2002; Williams, Nestor, & Hodges, 2005). En outre, une méta-analyse récente de Yang, Pan, Song, and Shang (2012) met également en lumière un dysfonctionnement au sein de certaines sous-régions du système limbique (incluant la portion rostrale de l'hippocampe, amygdale et insula) dans ce syndrome. Toutefois, bien que l'atrophie hippocampique puisse être très marquée à l'imagerie cérébrale, elle est généralement plus latéralisée (typiquement à gauche, en concordance avec l'atteinte corticale) et plus rostrale que celle observée dans la MA, ce qui expliquerait possiblement l'absence de déficits francs en MÉ dans l'APPvs (Acosta-Cabronero et al., 2011; Davies et al., 2004). D'ailleurs, chez le sujet sain, cette portion antérieure de l'hippocampe, fonctionnellement et anatomiquement reliée aux LTA et au cortex préfrontal ventromédian, est d'ailleurs de plus en plus reconnue pour son implication au sein du réseau sémantique élargi (La Joie et al., 2014; La Joie et al., 2013). Finalement, dans les stades plus avancés de la maladie, l'atrophie s'étend aux lobes temporaux postérieurs et au cortex cingulaire antérieur (Rosen et al., 2002), en plus de

toucher le cortex préfrontal ventromédian et la région orbitofrontale, ce qui peut expliquer l'émergence plus tardive de troubles comportementaux chez les patients (Cavada & Schultz, 2000; Desgranges et al., 2007; Hodges & Patterson, 2007).

En outre, de récentes avancées au sein des méthodes de neuroimagerie (notamment en *diffusion tensor imaging* (DTI)) ont permis de mettre en évidence la présence d'altérations de la matière blanche dans l'APPvs, jusqu'alors peu considérées. Des études ont révélé que ces dommages affectent l'intégrité des fibres axonales dans le LTA gauche, ainsi que de certaines fibres originaires de cette région ventrorostrale qui projettent vers des aires classiquement impliquées dans le langage (gyrus temporal postérieur supérieur et gyrus supramarginal). Ces « micro-déconnexions » auraient pour conséquence probable de diminuer le potentiel de communication entre les aires sémantiques et langagières, contribuant aux déficits lexico-sémantiques retrouvés dans l'APPvs (Acosta-Cabronero et al., 2011). De plus, les faisceaux longitudinaux inférieur, unciné et arqué qui émanent de cette région présenteraient également une connectivité structurelle réduite (Acosta-Cabronero et al., 2011; Galantucci et al., 2011; Hodges et al., 2016). Or, une corrélation a été établie entre l'intégrité du faisceau unciné, qui relie le LTA aux régions préfrontales inférieures, et la performance des individus APPvs aux épreuves sémantiques de dénomination et de compréhension de concepts (Catani et al., 2013), tandis que les faisceaux arqué et longitudinal inférieur seraient davantage impliqués au sein des processus de lecture (p. ex. récupération de la forme visuelle orthographique propre aux mots irréguliers) (Agosta et al., 2010). En somme, ces données suggèrent que plutôt que de s'expliquer uniquement par l'atrophie du LTA, les déficits conceptuels sévères observés dans l'APPvs puissent résulter d'un dysfonctionnement plus étendu des faisceaux de matière blanche qui permettent la communication entre les différentes composantes du réseau sémantique.

## **1.6 Réorganisation cérébrale, compensation et MS**

Tel que détaillé au sein des sections précédentes, l'évolution cognitive (structurelle et fonctionnelle) et comportementale des individus atteints de démence suit une trajectoire tout autre que celle typiquement observée au cours du vieillissement normal. C'est notamment le cas dans la MA et dans l'APPvs, où le déclin cognitif affecte insidieusement et progressivement la MS. À travers l'étude de ces patients, la recherche en neuropsychologie clinique a contribué de



façon significative à l'avancement des connaissances sur la nature et la progression des déficits cognitifs associés à la MA et l'APPvs. En outre, le perfectionnement des méthodes de neuroimagerie s'est avéré déterminant à l'égard de notre compréhension des patrons d'atrophie cérébrale qui caractérisent ces syndromes démentiels. Néanmoins, les mécanismes neurofonctionnels dans ces maladies demeurent beaucoup moins compris.

Les mécanismes actifs de plasticité cérébrale ont été majoritairement étudiés dans un contexte de vieillissement normal, au moyen de la neuroimagerie fonctionnelle (IRMf et TEP). Dans l'ensemble, ces études révèlent des différences au sein des patrons d'activation observés chez des personnes âgées saines, en comparaison avec de jeunes adultes, lors de la réalisation de diverses opérations cognitives. Plusieurs modèles théoriques ont d'ailleurs été développés afin d'expliquer les modifications neurobiologiques associées au vieillissement. Parmi ceux-ci, le modèle récent STAC (« *scaffolding theory of aging and cognition* » ; (Park & Reuter-Lorenz, 2009; Reuter-Lorenz & Park, 2014)), est celui qui fournit l'explication la plus intégrée des liens existants entre la diminution des capacités cognitives et les changements dans l'activité fonctionnelle des réseaux qui les sous-tendent. Dans ce modèle, le cerveau est une structure dynamique qui évolue à la fois de manière positive et négative avec l'âge. Face aux influences négatives (p. ex. déclin neuronal, demandes élevées de la tâche) un processus compensatoire « d'échafaudage », ou de réorganisation cérébrale, serait enclenché. En outre, certaines influences positives (p. ex. style de vie, exercice, engagement au sein d'activités d'apprentissage, interventions cognitives formelles) permettraient de stimuler ces processus. Cette forme de plasticité cérébrale « constructive » qui vise à diminuer ou contrer les effets néfastes du déclin neuronal, reposerait à la fois sur le développement de nouveaux réseaux compensatoires et sur la sollicitation accrue de réseaux déjà existants. De ce fait, la bilatéralisation de l'activation des régions préfrontales décrite au sein du modèle HAROLD (*hemispheric asymmetry reduction in older adults* ; voir Cabeza, Anderson, Locantore, and McIntosh (2002)), de même que le débalancement dans l'activation cérébrale des régions postérieures vers les régions antérieures décrit au sein du modèle PASA (*posterior-anterior shift in aging* ; voir Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, and Cabeza (2007)), typiquement associés à l'optimisation de la performance des personnes âgées lors de l'exécution d'une tâche cognitive, constituent divers exemples de réorganisation englobés par le modèle STAC (Park & Reuter-

Lorenz, 2009; Scheller, Minkova, Leitner, & Klöppel, 2014). Or, les mécanismes de réorganisation cérébrale proposés par ce modèle s'appliqueraient tout autant dans un contexte de vieillissement normal que dans le cas de maladies neurodégénératives, en permettant au cerveau de s'adapter à la fois aux limitations fonctionnelles (p. ex. dédifférenciation de la voie visuo-ventrale) et aux altérations structurelles (p. ex. atrophie, lésions de la matière blanche, processus pathophysiologiques divers) qui font en sorte que certains réseaux typiquement recrutés par une opération cognitive fonctionnent de façon sous-optimale (Reuter-Lorenz & Park, 2014). Ainsi, des changements dans la dynamique fonctionnelle cérébrale peuvent précéder l'émergence de symptômes comportementaux notables chez les individus à haut risque de développer une démence. Cette compensation pourrait notamment se présenter sous la forme d'une activation accrue dans une région cérébrale pertinente à la tâche ou encore par le recrutement de régions cérébrales non typiquement sollicitées par cette tâche / opération cognitive. Cependant, au fil du processus neurodégénératif, l'accumulation d'altérations structurelles conduirait inévitablement à la détérioration des processus « d'échafaudage » neuronal mis en place par les individus, et donc au déclin de la performance comportementale.

En ce qui concerne la MS plus spécifiquement, il est déjà bien établi que ce domaine cognitif demeure remarquablement stable au cours du vieillissement, tel qu'abordé au cours des sections précédentes. De ce fait, les mécanismes de réorganisation cérébrale qui sous-tendent le traitement sémantique n'ont pas fait l'objet d'une investigation aussi approfondie que d'autres fonctions cognitives qui voient leur efficacité diminuer au fil des années. Malgré tout, certaines études suggèrent que la préservation relative de la MS serait tout de même sous-tendue par plusieurs modifications neurofonctionnelles. D'abord, plusieurs études mettent en lumière une sollicitation accrue des régions préfrontales chez les personnes âgées saines, en comparaison à de jeunes adultes, lors d'épreuves de dénomination d'objets ou de personnes célèbres (Galdo-Alvarez, Lindín, & Díaz, 2009; Nielson et al., 2006; Wierenga et al., 2008). Cette sur-activation des régions préfrontales refléterait un recrutement supplémentaire des processus contrôlés « exécutifs » de recherche en MS, lesquels permettent la sélection de l'information sémantique pertinente en fonction du contexte. De plus, lors d'une tâche de jugement sémantique impliquant l'appariement de mots sur la base de leurs caractéristiques conceptuelles, Peelle, Chandrasekaran, Powers, Smith, and Grossman (2013) ont relevé des modifications dans

l'activation de régions cérébrales plus postérieures, alors que les personnes âgées dont la performance était comparable à celle de jeunes adultes présentaient une activation accrue et davantage bilatérale des régions pariétales inférieures et des gyri supramarginaux. Ces résultats suggèrent également une contribution accrue des régions qui sous-tendent le contrôle exécutif au cours du vieillissement normal, en lien avec les processus stratégiques impliqués dans la récupération, la manipulation et l'évaluation des représentations sémantiques en fonction du contexte (Peelle et al., 2013). D'autres études, telle que celle d'Ansado et al. (2013) suggèrent plutôt que les personnes âgées tendent à recourir à des stratégies différentes lors d'épreuves qui recrutent la MS. Ainsi, en dépit d'une performance comportementale équivalente lors d'une tâche de jugement sémantique, l'activation accrue du gyrus fusiforme gauche et des régions pariétales et temporales bilatérales retrouvée chez les âgés suggère qu'ils s'appuient davantage sur leurs ressources sémantiques, tandis que les jeunes adultes reposeraient plutôt sur des mécanismes exécutifs, qui sollicitent davantage les régions préfrontales dorsolatérales.

Toutefois, dans la mesure où le processus de vieillissement normal n'est généralement pas caractérisé par un dysfonctionnement ou une atrophie marquée au sein de régions-clé du réseau sémantique, tel qu'observés dans l'APPvs et la MA, il y a lieu de croire que les mécanismes de réorganisation fonctionnelle associés aux processus en MS puissent être très différents dans le cadre de ces maladies neurodégénératives. À l'heure actuelle, seules quelques études en neuroimagerie fonctionnelle ont étudié *in vivo* les changements dans la dynamique fonctionnelle qui sous-tend le traitement sémantique dans les stades précoces de la MA et dans l'APPvs. Celles-ci suggèrent que certains processus de compensation ou de réorganisation cérébrale au sein du réseau sémantique seraient à l'œuvre dans ces maladies neurodégénératives. Ainsi, lors d'une épreuve de dénomination d'images, Gigi, Babai, Penker, Hendler, and Korczyn (2010) ont démontré qu'en dépit d'une performance équivalente à celle de personnes âgées saines, des patients TCLa présentaient une activation accrue des régions préfrontales. Les auteurs ont interprété cette dernière comme reflétant le déploiement de mécanismes compensatoires permettant aux patients de conserver une performance adéquate, dans le contexte d'une atrophie significative de la région pariétale et du gyrus fusiforme bilatéral. Dans une seconde étude, Woodard et al. (2009) ont mis en lumière, au moyen d'une tâche sémantique « *haute précision, faible effort* » impliquant la discrimination entre des noms de personnes

célèbres et inconnues, une activité accrue dans les régions frontales, pariétales et temporales postérieures des patients TCLa, en dépit d'une performance équivalente aux contrôles âgés. Selon les auteurs, ces différences d'activation fonctionnelle seraient le reflet de mécanismes actifs de compensation neuronale qui œuvrent au sein de régions du réseau sémantique afin de contrer la progression neuropathologique.

Parallèlement, il importe de noter que des patrons similaires d'hyperactivation fonctionnelle au sein de la formation hippocampique ont été mis en évidence chez des patients TCLa dont la performance était globalement préservée, au moyen de paradigmes variés visant à sonder l'intégrité de la MÉ (p. ex. apprentissage associatif nom-visage) (Dickerson et al., 2005; Dickerson & Sperling, 2008; Hämäläinen et al., 2007; Kircher et al., 2007). En revanche, une performance comportementale plus faible et une activation diminuée (« hypoactivation ») de cette région chez des patients présentant une MA avérée était observée, lorsque comparés avec des personnes âgées saines (Dickerson & Sperling, 2008; Rombouts et al., 2000; Small, Perera, DeLaPaz, Mayeux, & Stern, 1999; Sperling et al., 2003). Par conséquent, il est possible que dans le stade prodromal de la MA, de tels patrons d'hyperactivation fonctionnelle reflètent le déploiement de ressources neuronales supplémentaires visant à compenser les processus pathologiques déjà en œuvre au sein du réseau de MÉ chez ces individus. Toutefois, à partir d'un certain stade de neurodégénérescence où la performance comportementale des patients chute, l'atteinte structurale serait trop sévère et cette sollicitation accrue de la région hippocampique ne serait plus possible (Dickerson et al., 2005; Dickerson & Sperling, 2008). En outre, Dickerson et al. (2005) suggèrent que cette hyperactivation hippocampique associée à la performance en MÉ pourrait représenter un biomarqueur prédictif de la conversion subséquente de ces patients vers la MA. En effet, au terme d'un suivi longitudinal de quatre ans, les patients TCLa dont cette sur-activation de la région hippocampique était initialement la plus intense étaient également ceux qui manifestaient le déclin cognitif le plus marqué. En résumé, bien que les mécanismes cérébraux de compensation fonctionnelle en lien avec le déclin en MÉ aient fait l'objet de plusieurs études dans la phase prodromale de MA, ceux en lien avec le déclin en MS demeurent en revanche relativement mal compris.

Dans le cas de l'APPvs, où les altérations du réseau sémantique « représentationnel »

sont nettement plus franches, il y a également très peu d'études qui se sont penchées sur les mécanismes cérébraux de réorganisation fonctionnelle associés au traitement sémantique. Parmi celles-ci, Mummery et al. (1999) ont investigué au moyen de la TEP les changements relatifs au métabolisme fonctionnel de patients DS / APPvs lors d'une tâche de décision sémantique. En concordance avec leurs performances comportementales altérées, un patron d'hypoactivation s'étendant au sein du LTA / gyrus inférotemporal postérieur gauche et de la jonction temporo-occipito-pariétale droite a été documenté chez ces patients en comparaison avec des personnes âgées saines. Cependant, une augmentation de l'activation fonctionnelle d'autres régions, telles que le cortex prémoteur et certaines sous-régions frontales gauches, la partie antérieure du gyrus temporal supérieur gauche ainsi que le LTA droit a été observée chez les patients lorsqu'ils effectuaient la tâche sémantique, en comparaison avec une tâche visuelle équivalente. En somme, les résultats obtenus dans cette étude suggèrent qu'en dépit d'une performance diminuée, le traitement sémantique « résiduel » observé chez ces patients impliquerait à la fois une sollicitation accrue du « hub » représentationnel (c.-à-d. régions temporales controlatérales et péri-atrophiques) et des mécanismes exécutifs de contrôle sémantique (c.-à-d. régions pariétales / frontales). Dans une seconde étude, Wilson et al. (2008) ont documenté certains changements pouvant constituer une tentative de compensation fonctionnelle « mésadaptée » chez les patients APPvs lors de la lecture de mots irréguliers. Conformément aux manifestations comportementales de « dyslexie de surface » observées dans l'APPvs, une activation du sillon intrapariétal gauche a été mise en évidence chez les patients lors de la lecture de mots irréguliers. Or, cette région, potentiellement impliquée dans la procédure de conversion graphophonémique, est typiquement recrutée chez des participants sains lors de la lecture de mots réguliers peu fréquents et de non-mots. Ainsi, dans la mesure où la lecture de mots irréguliers implique nécessairement la récupération d'informations conceptuelles (dans ce cas-ci, l'accès au sens du mot permet de valider sa prononciation adéquate en dépit du fait qu'il n'y a pas de correspondance entre sa structure orthographique et phonologique), ces résultats suggèrent que dans le contexte d'une atteinte marquée du système sémantique représentationnel, les patients tendent à reposer sur des stratégies inefficaces de conversion graphophonémique. En somme, seules quelques études ont investigué les mécanismes de réorganisation fonctionnelle dans l'APPvs, dans le contexte d'un traitement sémantique déficitaire. Celles-ci suggèrent, dans le contexte d'une atteinte marquée des LTA,

que certaines régions du réseau sémantique, ou encore, certaines régions ou réseaux cérébraux impliqués dans des processus (stratégies) cognitifs alternatifs peuvent être sollicités de façon accrue pour soutenir le traitement sémantique.

## **1.7 Position du problème, objectifs et structure de la thèse**

En somme, la MA et l'APPvs sont deux syndromes neurodégénératifs caractérisés par une altération précoce et centrale de la MS. Si les profils comportementaux qui en découlent ont fait l'objet de plusieurs études, les corrélats neurofonctionnels de cette altération sémantique demeurent à ce jour sous-étudiés et méritent une investigation plus approfondie. Or, la compréhension de la dynamique cérébrale associée au traitement sémantique dans un contexte de vieillissement pathologique caractérisé par une atteinte centrale en MS s'avère d'autant plus importante que le bon fonctionnement de ces habiletés cognitives est étroitement lié à la qualité de vie dans les activités de la vie quotidienne (p. ex. communication, prise de décision, etc.). Dans un premier temps, cette démarche permettrait de mieux comprendre les mécanismes cérébraux qui agissent face à l'avancée de la maladie. Dans le contexte d'une atteinte neurodégénérative comme la MA, ces changements neurofonctionnels pourraient possiblement être indicateurs de l'installation d'un processus pathologique avant même l'émergence d'altérations structurelles significatives, leur conférant un intérêt face à l'établissement d'un diagnostic précoce. Dans le cas de syndromes où l'atteinte du réseau sémantique est franche, centrale et relativement circonscrite, tel que dans l'APPvs, ces patrons d'activation fonctionnelle pourraient alors être informatifs de la potentialité du réseau sémantique à se réorganiser en déployant des mécanismes compensatoires, lesquels pourraient éventuellement être mis à profit dans un objectif de rééducation. Par surcroît, cette investigation permettrait de documenter les ressemblances et les différences qui existent entre ces deux maladies distinctes, au cœur desquelles on observe néanmoins une détérioration progressive des connaissances.

Conséquemment, les articles qui composent cette thèse ont comme objectif principal de caractériser les patrons d'activation fonctionnelle (*in vivo*) associés au traitement sémantique dans ces deux syndromes neurodégénératifs. Cela permettrait d'identifier les structures cérébrales impliquées dans les mécanismes de compensation dans le contexte d'une atteinte centrale de la MS. Or, l'IRMf, qui a été la méthode privilégiée dans les quelques études réalisées

à ce jour pour investiguer la dynamique cérébrale du traitement sémantique auprès de ces deux populations cliniques, présente certaines limites. Dans cette optique, notre choix s'est arrêté sur la magnétoencéphalographie (MEG) comme outil d'investigation de la MS. Cette technique d'imagerie cérébrale non invasive permet d'enregistrer les champs magnétiques générés par l'activité électrique corticale ; en plus de sa bonne résolution spatiale, sa résolution temporelle est de l'ordre de la milliseconde, ce qui la rend nettement supérieure à celle de l'IRMf qui est plutôt de l'ordre de la seconde (Hari, Levänen, & Raij, 2000). Cette excellente résolution temporelle permet d'étudier avec une grande précision le déroulement temporel (chronométrie) qui sous-tend certains aspects du fonctionnement cérébral. Elle constitue ainsi la méthode de neuroimagerie de choix pour investiguer la dynamique cérébrale fine associée au traitement sémantique (N400), laquelle s'échelonne en grande partie sur les quelques centaines de millisecondes qui suivent la présentation d'un stimulus. En plus de constituer une mesure directe de l'activité corticale, la MEG présente également un avantage majeur lors de l'enregistrement de l'activité des pôles temporaux (LTA), puisque contrairement à l'IRMf, le signal enregistré en MEG ne subit pas de réduction ou de distorsions liées aux cavités sinusales.

La première étude (article 1) a ainsi comme objectif de documenter les substrats cérébraux qui sous-tendent les troubles sémantiques dans le TCLa, au moyen d'une épreuve de catégorisation sémantique de visages célèbres. Bien que non-validée formellement, une étude pilote comportementale réalisée auprès d'un petit groupe de personnes âgées ( $n = 10$ ) a permis de s'assurer d'un bon niveau de familiarité par rapport aux noms des personnes célèbres sélectionnées. Celles-ci avaient par ailleurs acquis leur statut de célébrité à différentes époques (entre 1930 et 2010). Cette étude permettra de mieux comprendre le fonctionnement du réseau cérébral sémantique chez cette population clinique. Plus spécifiquement, elle vise à déterminer s'il existe des modifications dans l'activation neurofonctionnelle qui se manifestent au sein de ce réseau, mais aussi au sein de réseaux cérébraux alternatifs, reflétant possiblement le déploiement de mécanismes compensatoires. Un objectif secondaire sera aussi d'étudier si les patrons d'activation fonctionnelle en lien avec le traitement sémantique sont en lien avec les patrons d'atrophie cérébrale. Cette étude dans son ensemble permettra de mieux caractériser des marqueurs neurobiologiques et neuropsychologiques du déclin de la MS dans le stade prodromal de la MA. Sur la base des données existantes dans la littérature, nous faisons l'hypothèse qu'en

comparaison à des contrôles âgés, la MEG permettra de mettre en évidence des altérations dans l'activité cérébrale associée au traitement sémantique chez les patients TCLa. Plus précisément, nous faisons l'hypothèse d'une perturbation du traitement sémantique, reflétée par une réduction de l'effet N400 chez les patients, et accompagnée d'un dysfonctionnement dans l'activation cérébrale au sein de régions clés du réseau sémantique, telles que la région temporale antérieure (LTA), le CPI et la région temporopariétale. Ce patron pourrait ainsi refléter une atteinte qui touche à la fois le système représentationnel (« hub ») et les processus contrôlés en MS. Sur le plan comportemental, nous faisons l'hypothèse que les troubles sémantiques observés chez les patients TCLa se traduiront par une performance plus faible et une augmentation significative des temps de réponse à la tâche de catégorisation en comparaison aux contrôles.

La seconde étude (article 2), vise quant à elle à mieux comprendre les bases cérébrales du traitement sémantique résiduel, dans le contexte d'une atteinte significative mais sélective de la MS, à travers l'étude de cas d'une patiente atteinte d'APPvs. Plus spécifiquement, au moyen d'une épreuve de catégorisation d'objets (biologiques et manufacturés), cette étude permettra de mettre en lumière les structures cérébrales du réseau sémantique i) qui permettent un traitement sémantique général, au détriment d'un traitement plus spécifique, et ii) qui sont recrutées afin de compenser l'atrophie bilatérale des lobes temporaux antérieurs caractéristique de cette maladie. La tâche comportementale employée n'ayant pas fait l'objet d'une étude de validation, certains critères ont néanmoins guidé la sélection des stimuli. Ceux-ci ont ainsi été choisis et appariés en fonction de la fréquence lexicale du mot correspondant à l'image, ce qui a permis de s'assurer que chacune des catégories était composée d'items de fréquences variées, et avait la même fréquence lexicale moyenne. Cette étude permettra de mieux comprendre les régions au sein du réseau sémantique, ou au sein de réseaux cérébraux alternatifs, qui permettent d'assurer un traitement sémantique résiduel dans l'APPvs. Nous faisons ainsi l'hypothèse d'une performance amoindrie chez la patiente APPvs en comparaison aux contrôles sains, laquelle se manifesterait par un taux d'exactitude diminué et des temps de réaction augmentés lors de l'épreuve de catégorisation. En lien avec cette performance altérée, nous faisons également l'hypothèse d'une perturbation dans la composante N400, reflétée par une réduction de l'effet N400 chez la patiente et par des patrons anormaux d'activité fonctionnelle dans les régions-clé du réseau sémantique (y compris le LTA, le CPI et la région temporopariétale). Notamment, étant donné l'atrophie marquée des LTA dans l'APPvs, nous faisons l'hypothèse que d'autres



régions du réseau sémantique seront davantage activées chez la patiente, reflétant une tentative de compensation fonctionnelle afin d'assurer un traitement sémantique résiduel.

En outre, au-delà des nombreuses différences relatives à la nature de l'atteinte sémantique dans la MA et l'APPvs, l'objectif de cette thèse est d'étudier s'il existe des processus cérébraux compensatoires et de réorganisation cérébrale communs à ces deux maladies. Grâce à des paradigmes semblables, et en utilisant une même méthodologie, cette thèse permettra de déterminer s'il existe des mécanismes de plasticité cérébrale communs dans ces deux maladies neurodégénératives du cerveau en lien avec la détérioration sémantique.

## **CHAPITRE II : ARTICLE 1**

## 2.1 Apport des co-auteurs

**Jessica Pineault** a procédé à la rédaction de la revue de littérature, a élaboré les objectifs et hypothèses de recherche, a participé au développement de la tâche expérimentale, a contribué à recruter les participants, a réalisé l'évaluation neuropsychologique et a procédé à l'administration du protocole expérimental en MEG pour la majorité des participants âgés et des patients TCLa, a complété l'ensemble des pré-analyses MEG sur la base des résultats des participants, a participé à la réalisation des analyses statistiques, a interprété les données, a rédigé l'article scientifique ci-après et a complété la soumission de celui-ci au journal scientifique.

**Pierre Jolicoeur** a été impliqué, à titre de co-directeur de recherche, dans chacune des étapes de la réalisation du projet (se référer à la section ci-haut).

**Stephan Grimault** a contribué à l'élaboration et au développement de la tâche expérimentale, à la réalisation des analyses statistiques de localisation de source sur les données MEG et à l'interprétation des résultats qui ont découlé de ces analyses.

**Patrick Bermudez** a contribué à la réalisation des analyses statistiques d'épaisseur corticale et à l'interprétation des résultats qui ont découlé de ces analyses.

**Simona Maria Brambati** a contribué au recrutement des participants et à l'interprétation de certains résultats des analyses statistiques.

**Jacinte Lacombe** a contribué au recrutement, à l'administration du protocole et à l'évaluation neuropsychologique de quelques participants âgés.

**Juan Manuel Villalpando** et **Marie-Jeanne Kergoat** ont contribué au recrutement et à la pré-évaluation de certains patients TCLa.

**Sven Joubert** a été impliqué, à titre de directeur de recherche, dans chacune des étapes de la réalisation du projet (se référer à la section ci-haut).

# Functional Changes in the Cortical Semantic Network in Amnestic Mild Cognitive Impairment

Jessica Pineault<sup>1,2</sup>, Pierre Jolicoeur<sup>1,2</sup>, Stephan Grimault<sup>3,4</sup>, Patrick Bermudez<sup>5</sup>, Simona Maria Brambati<sup>1,2</sup>, Jacinthe Lacombe<sup>1,2</sup>, Juan Manuel Villalpando<sup>2,6,7</sup>, Marie-Jeanne Kergoat<sup>2,6,7</sup> et Sven Joubert<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Département de psychologie (Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition), Université de Montréal, Montréal, Canada.

<sup>2</sup> Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Canada.

<sup>3</sup> Centre National de la Recherche Scientifique, CNRS, Marseille, France.

<sup>4</sup> PERFORM Centre, Université Concordia, Montréal, Canada.

<sup>5</sup> Montreal Neurological Institute, Montreal, Canada.

<sup>6</sup> Clinique de cognition, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Canada.

<sup>7</sup> Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada.

*Neuropsychology*, 2018

## **Abstract**

Semantic memory impairment has been documented in older individuals with amnesic Mild cognitive impairment (aMCI), who are at risk of developing Alzheimer's disease (AD), yet little is known about the neural basis of this breakdown. The main objective of this study was to investigate the brain mechanisms associated with semantic performance in patients with aMCI. **Method:** A group of aMCI patients and a group of healthy older controls carried out a semantic categorization task while their brain activity was recorded using magnetoencephalography (MEG). During the task, participants were shown famous faces and had to determine whether each famous person matched a given occupation. The main hypotheses were that: (i) semantic processing should be compromised for aMCI patients, and (ii) these deficits should be associated with cortical dysfunctions within specific areas of the semantic network. **Results:** Behavioural results showed that aMCI participants were significantly slower and less accurate than control participants at the semantic task, corroborating previous reports. Additionally, relative to controls, a significant pattern of hyperactivation was found in the aMCI group within specific regions of the semantic network, including the right anterior temporal lobe and inferior prefrontal cortex. **Conclusions:** Abnormal functional activation within key areas of the semantic network suggests that it is compromised early in the disease process. Moreover, this pattern of increased activation in aMCI was positively associated with grey matter integrity in specific areas but was not associated with any specific pattern of atrophy, suggesting that functional hyperactivation may precede atrophy of the semantic network in aMCI.

**Keywords:** semantic memory (SM); famous faces; Mild cognitive impairment (MCI); magnetoencephalography (MEG); cortical thickness (CT).

## Introduction

Semantic memory (SM) encompasses general world knowledge acquired over a lifetime and shared by members of a same cultural group. Knowledge about objects, people and places, as well as knowledge about facts, concepts and language all represent different aspects of SM (Levy, Bayley, & Squire, 2004; Tulving, 1972). While memory systems such as working memory and episodic memory decline over the course of aging, SM remains stable; in fact, the store of conceptual knowledge even improves throughout the healthy aging process (Park et al., 2002), reflecting accumulation of knowledge. In contrast, semantic impairment represents one of the earliest features of cognitive decline in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD) (Adlam, Bozeat, Arnold, Watson, & Hodges, 2006; Amieva et al., 2008; Duong, Whitehead, Hanratty, & Chertkow, 2006; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Libon et al., 2013; Wilson, Leurgans, Boyle, & Bennett, 2011). Studies on amnesic Mild cognitive impairment (aMCI), a condition considered by many authors to reflect a transitional stage between healthy aging and AD, have shown that although episodic memory deficits characterize this condition, aMCI patients also have deficits in SM (Adlam et al., 2006; Ahmed, Arnold, Thompson, Graham, & Hodges, 2008; Ally, 2012; Balthazar et al., 2011; Barbeau et al., 2012; Brambati, Peters, Belleville, & Joubert, 2012; Carter et al., 2012; Dudas, Clague, Thompson, Graham, & Hodges, 2005; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Joubert et al., 2010; Kirchberg et al., 2012; Van Der Meulen et al., 2012; Verma & Howard, 2012; Vogel, Gade, Stokholm, & Waldemar, 2005). Among the various types of knowledge investigated, knowledge of famous persons appears particularly prone to conceptual breakdown in this condition (Estevez-Gonzalez et al., 2004; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Vogel et al., 2005). For instance, aMCI individuals were found to be significantly more impaired at naming photographs of famous persons and accessing underlying biographical knowledge than common objects (Clague, Graham, Thompson, & Hodges, 2011; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008). It has been suggested that unique conceptual entities (e.g. famous persons) might be more sensitive to breakdown in AD than concepts with more generic attributes (i.e. common objects or animals) (Ahmed et al., 2008; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Vogel et al., 2005). It has also been reported that aMCI individuals whose semantic knowledge of famous persons was most impaired had a higher rate of conversion to AD relative to non-converters (Estevez-Gonzalez et

al., 2004; Thompson, Graham, Patterson, Sahakian, & Hodges, 2002). Therefore, clinical and experimental measures assessing famous person knowledge appear to be particularly useful in the assessment of semantic breakdown in aMCI and may even help in predicting future conversion to AD according to certain authors (Vogel et al., 2005). The exact nature of these semantic deficits in aMCI has been subject to discussion; for instance, it remains debated whether conceptual breakdown in aMCI reflects strictly executive difficulties in the manipulation of knowledge or whether it also reflects a more central degradation of this knowledge. In a semantic priming paradigm, aMCI patients were found to show an absence of semantic priming effect relative to healthy older people (Brambati et al., 2012), pointing to a central semantic disturbance.

Although a growing number of studies have explored the nature of semantic impairment in aMCI using a variety of clinical and experimental tasks, very few have yet examined the neural basis of this impairment. One Voxel-based morphometry (VBM) study in aMCI and AD patients established a correlation between semantic performance and grey matter volume in the left anterior temporal lobe (ATL) and in the left inferior prefrontal cortex (IPC) (Joubert et al., 2010), regions respectively presumed to be involved in processing conceptual representations at an abstract and amodal level, and in the controlled processes necessary to manipulate this semantic knowledge (Noonan, Jefferies, Visser, & Ralph, 2013; Patterson, Nestor, & Rogers, 2007; Ralph, Jefferies, Patterson, & Rogers, 2017; Whitney, Kirk, O'Sullivan, Ralph, & Jefferies, 2011). Barbeau et al. (2012) also found that semantic deficits in aMCI patients correlated with significant volume reduction within several temporal lobe regions including anterior subhippocampal structures (encroaching the medial portion of the ATL) as well as the enthorinal and perirhinal cortices.

In terms of functional neuroimaging studies, only a few have investigated brain activation associated with semantic processing in aMCI patients. Using an fMRI picture naming protocol probing object knowledge, Gigi, Babai, Penker, Hendler, and Korczyn (2010) demonstrated that although aMCI patients' performance wasn't significantly impaired when compared to controls, they exhibited increased activation of prefrontal regions during the naming task. This pattern of hyperactivation was interpreted as a compensatory brain

mechanism allowing patients to perform well despite structural deficits found in the parietal region and in the fusiform gyri (Gigi et al., 2010). Similarly, Woodard et al. (2009) used a low effort, high accuracy SM task to investigate recognition of famous people in aMCI patients. Results revealed that, despite levels of performance comparable to controls, aMCI patients exhibited increased activity in posterior parietal and temporal regions as they completed the name-discrimination task. The authors defined this pattern of increased brain activation as a reflection of compensatory recruitment of neural resources in brain regions underpinning SM systems in the context of cumulative neuropathology (Woodard et al., 2009). Similar patterns of functional hyperactivation have also been found in aMCI patients, relative to healthy older controls, in the medial temporal lobe region, namely the hippocampus, using a variety of episodic memory paradigms (i.e. face-name, object, and word encoding paradigms) (Dickerson et al., 2005; Dickerson & Sperling, 2008; Hämäläinen, Tervo, et al., 2007; Kircher et al., 2007). These patterns of functional hyperactivation, which were absent in AD patients, were also interpreted as reflecting specific mechanisms necessary to compensate for the progression of the disease in the brain at this particular stage (Dickerson et al., 2005).

The aim of the current study was to conduct an *in vivo* investigation of the brain mechanisms associated with semantic processing of famous persons in aMCI and healthy older individuals using magnetoencephalography (MEG). MEG is a non-invasive imaging technique used to record the magnetic fields generated by cortical electric activity. In contrast to other neuroimaging techniques such as fMRI, MEG has an excellent temporal resolution. Another crucial advantage of MEG is that it allows to record brain activity while obtaining a good signal in the ATL (i.e. the temporal poles), a region that is susceptible to significant signal reduction and which has been found difficult to activate in classic fMRI protocols (Devlin et al., 2000; Smith, Matthews, & Jezzard, 2001; Visser, Jefferies, & Ralph, 2010). More specifically, a group of aMCI patients and a group of healthy older adults carried out a semantic paradigm of visually presented faces of famous persons in which they had to correctly categorize pictures of famous people based on their occupation. Prior to the presentation of each face, the written name of a category (athletes, singers, actors, or political figures) was presented on the screen and the participants had to decide if the famous face matched the occupation or not (for example, George Bush – athlete). Analyses were conducted on the signal around the N400, a well-studied



electrophysiological marker of semantic processing (see Kutas and Federmeier (2011) for a review) elicited by any material requiring access to SM, namely famous/familiar faces (Barrett & Rugg, 1989; Dietl et al., 2005; Jemel, George, Olivares, Fiori, & Renault, 1999; Smith & Halgren, 1987). Indeed, although classically described in the context of semantic incongruity, the N400 is now more widely conceptualized as a cortical response reflecting “processing of meaning” within brain regions part of a distributed semantic network following the presentation of a word or an image, regardless of modality, and thus appears to reflect a specifically semantic (amodal) process (Besson, Magne, & Regnault, 2004; Federmeier & Kutas, 2001; Kutas & Federmeier, 2011).

Our main hypothesis was that MEG would reveal patterns of abnormal functional activation in aMCI associated with altered semantic processing within key regions of the semantic network, such as the ATL and the IPC regions. Patterns of abnormal activation within these regions in aMCI patients may provide supporting evidence in favour of neuroanatomical disruption underlying both “central” conceptual processing (ATL region) and semantic controlled processes (IPC and posterior temporal region). Moreover, we predicted that aMCI patients would show poorer accuracy and longer reaction times while performing the semantic task when compared with controls.

## **Materials and Methods**

### ***Participants***

A group of aMCI patients and a group of healthy older controls matched for age and education participated in the present study. All participants gave written informed consent before participating to the study, and the study was approved by the Research Ethics Board of the Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (IUGM). Since semantic tests are particularly sensitive to cultural background, all participants included in the study were required to have lived in Quebec at least during the previous 40 years and spoke French as their native tongue. Among 46 aMCI patients initially referred for the current study, only 14 right-handed participants (mean age = 75.4, standard deviation (SD) = 7.1; 10 females and 4 males) were selected in the final aMCI group, due to the stringent requirements of MEG and MRI testing

and based on exclusionary criteria (for more information, see *exclusionary criteria* listed in the next paragraph). MCI patients were referred by specialists at the Memory Clinic of the IUGM in Montreal, where they had been previously assessed and diagnosed by a team of expert neurologists, geriatricians and neuropsychologists. At the Clinic, a thorough case history (including clinical scales such as Hachinski's to assess vascular risk) and physiological examination were conducted to exclude any neurological or cardiovascular disease susceptible to account for the cognitive impairment. Patients showed no impairment in activities of daily living, as assessed during a clinical interview (Lawton & Brody, 1969) and their MMSE (Mini-Mental State Examination) showed no global impairment using a cut-off score for age and education ( $\geq 25/30$ ) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). MCI patients corresponded to Petersen's criteria (Petersen et al., 2001). Criteria also included a memory complaint confirmed by an informant, as well as an objective memory impairment evidenced through a formal neuropsychological assessment. Objective memory impairment was defined here as performance exceeding a cut-off score of -1.5 SD below the mean of matched normal older participants on standard measures of episodic memory. Ultimately, aMCI patients were not sufficiently impaired both on a cognitive and functional level to meet DSM-IV criteria for AD or dementia.

The control group included 14 healthy older adults (mean age = 73.7, SD = 5.8; 10 females and 4 males) with normal cognitive function as confirmed by their performance on a general neuropsychological assessment. Controls were recruited using the IUGM Research Centre participant database and through written public announcements. They were matched to the aMCI group for age and education level. Basic exclusionary criteria for both the aMCI and healthy control participants included a history of systemic, cerebrovascular, neurological or neurodegenerative diseases, past or current psychiatric illness, traumatic brain injury, history of alcoholism, untreated medical or metabolic condition (such as diabetes and hypothyroidism for instance), general anesthesia in the last year as well as uncorrected hearing and vision problems. Prior to testing, participants were also screened for possible MEG and MRI artifacts due to dental work or metal implants (pacemaker, clips, prostheses, insulin pumps, tattoos and permanent makeup, etc.).

A Mann-Whitney U test indicated that both groups did not differ significantly in terms of age ( $U = 75.5, z = -1.038, p = .306$ ) or education ( $U = 89.5, z = -.394, p = .701$ ). As expected, however, the two groups differed significantly in terms of their MMSE ( $U = 141.5, z = -2.703, p < .05$ ) and MoCA scores ( $U = 153.5, z = 3.596, p < .001$ ).

### ***Neuropsychological Assessment***

The two groups underwent a detailed neuropsychological assessment, which included neuropsychological measures of memory, language, executive functions and visuospatial abilities. Episodic memory was assessed with the RL/RI 16 (Van Der Linden et al., 2004), which is a free/cued 16 words recall test generally used as a measure of verbal learning in French-speaking populations (a French adaptation of the Free and Cued Selective Reminding Test). General semantic abilities were assessed using the Pyramids and Palm Trees test (Howard & Patterson, 1992). Visuoconstructional abilities were evaluated using the copy of the Rey-Osterrieth complex figure (Rey, Wallon, & Mesmin, 1960), and the immediate (3 min) and delayed (20 min) recall of the figure was used to assess visual memory. The 15-item version of the Boston Naming Test was administered to participants in order to evaluate their language skills (Calero, Arnedo, Navarro, Ruiz-Pedrosa, & Carnero, 2002), as well as the Letter (P) and Category (animals) fluency tests (Cardebat, Doyon, Puel, Goulet, & Joannette, 1990). The Stroop Victoria test (Regard, 1981) and parts A and B of the Trail Making Test (Reitan, 1955) were used to evaluate executive functions. Short-term and working memory was measured using the forward and backward span subtests of the Wechsler Memory Scale (Wechsler, 1997). The incomplete letters task of the Visual Object and Space Perception battery (VOSP) (Warrington & James, 1991) was used to assess primary visuo-perceptual processing. The Benton Facial Recognition test was used to assess face processing abilities (Benton, 1994). Finally, the Geriatric Depression Scale (Yesavage et al., 1983) was administered to participants to ensure that they did not suffer from any form of depressive state that may have had an impact on their cognitive functions (see **Table 1** for results of neuropsychological assessment).

### *Semantic decision task*

This computerized task was developed in the Laboratory and specifically adapted to MEG. It was devised to evaluate the integrity of semantic processing through a semantic decision task addressing knowledge of famous persons. Stimuli consisted of 192 high resolution coloured photographs of famous faces belonging to four different occupational categories (athletes, singers, actors or political figures). Famous faces were those of individuals who had become famous at different periods of time ranging from the 1930s to the present. Stimuli were equivalent in terms of size and were ridded of any background or cues which may have provided contextual information about the person, such as the type of clothing, distinctive attributes, etc. which may have helped participants in their decisions (ref. *Appendix A*). Stimuli were back projected on a computer screen located at eye level at a distance of 60 cm from the subject in the MEG using the E-Prime software (Psychology Software Tools, Pittsburg, PA). Stimuli were presented one by one.

The semantic decision task was administered to the participants individually during a two-hour meeting in the MEG lab located in the psychology department of Université de Montréal. Upon arrival, participants were tested for MEG compatibility before they were given the instructions relative to the semantic decision task. Once installed into the magnetically shielded room, each participant completed a session of testing consisting of 48 practice trials followed by 192 experimental trials. All trials started with concise written instructions reminding the participants to always keep their eyes on the fixation cross located at the centre of the screen and to blink only once feedback was given to them. Participants initiated trials by pressing simultaneously with their thumbs on both side buttons located on the response case. At the beginning of each of the four blocks, the written name of a semantic category (e.g., ‘actor’) was presented on the screen during 1000ms. The subject was instructed to decide if each of the 48 stimuli presented subsequently for a duration of 500ms belonged to that semantic category and to provide an answer by pressing the appropriate key on the response cases. Each of the 96 famous faces (24 per category) was presented twice in the experiment: once in a matching condition (e.g., politician – George Bush) and once in a non-matching condition (e.g., actor – George Bush). Participants were given 2500ms to provide their answer and were instructed to

respond as accurately yet as quickly as possible after stimulus presentation. The order of blocks and the hand used to for each type of answer (matching, non-matching) was counterbalanced between participants, as well as the order of presentation of the stimuli in each block, which was randomized for each subject. A list of the stimuli is presented in **Table 3** in *Appendix B*. To ensure that the participants did not develop performance anxiety and remained focused throughout the task, feedback relative to accuracy was not given. The only feedback shown to them was a blank circle post-response to inform them that their answer had been correctly recorded.

### ***Data Acquisition***

Functional brain activity of participants was recorded while they completed the semantic decision task using a whole-head CTF-VSM 275 sensors MEG system in a magnetically shielded room. MEG signals were acquired continuously during the task at a sampling rate of 1200 Hz. Prior to recording, participants were screened for MEG artifacts (dental work/metal implants). When necessary, plastic lenses were installed on the participants' eyes to avoid magnetic perturbations from the metal parts of their personal glasses and ensure their optimal visual processing of the stimuli during the task. Bipolar electrooculogram (EOG) (electrodes placed at the left and right canthi for horizontal EOG and above and below the left eye for vertical EOG) as well as unipolar ECG were also recorded. Following the MEG protocol, each control and aMCI participant underwent a high resolution anatomical MRI using an optimized MPRAGE protocol with a 3.0 T Siemens TRIO MRI (Siemens, Erlanger, Germany) located at the Unité de neuroimagerie fonctionnelle in the Research Centre of the IUGM ([http://www.unf-montreal.ca/siteweb/Home\\_en.html](http://www.unf-montreal.ca/siteweb/Home_en.html)). A volumetric magnetization prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sequence was used to acquire high-resolution T1-weighted 3D anatomical images, using the following parameters: TR=2.3s, TE=2.94ms, TI=900ms, flip angle=9°, FOV=240×256, voxel size = 1×1×1.2mm<sup>3</sup>. An 8-channel head coil was used. The scans were then used to constrain source localization analyses of the MEG data. Using their respective MRI images, a 3D representation of each subject's cortex was realized through mathematical morphometry (refer to the *source localization* section for more details).

## *Data Analyses*

***Behavioural Data.*** Reaction times and number of correct responses were averaged for each participant to allow comparison between groups. Items left unanswered were recorded as incorrect responses. Mann-Whitney U tests were performed on both variables.

***MEG Data.*** Third-order gradient noise reduction (computed with CTF software) was applied to all MEG signals before segmentation. Subsequently, signals were segmented according to the chosen time window (-200 to 700ms relative to the onset of the stimulus) and baseline-corrected on the basis of the mean activity during the 200ms before the onset of the stimulus. Trials with eye movement were systematically removed following a careful inspection of the vertical and horizontal EOG traces. Trials with large movement artifacts, such as head motion exceeding 5 mm from baseline recording and other external noise were removed as well. Only trials with a correct response were included in the subsequent brain signal analyses. Due to artifacts in the MEG signals, three additional aMCI patients and two controls had to be excluded from the MEG functional analyses. Data was then averaged by categories and conditions, producing event-related fields. MEG analyses were conducted using CTF tools, BrainVisa (<http://brainvisa.info>) and AFNI software (Cox, 1996).

Given that the task was to assess the ability of aMCI patients to access and retrieve the semantic knowledge necessary to the proper semantic categorization of famous faces, a specific time window reflecting this type of processing was determined based on supporting evidence in the literature. A visual inspection of the maps displaying the averaged event-related magnetic field temporal curves of the control and patient groups allowed the selection of a temporal window extending from 420ms to 600ms. This time window was determined as the possible latency of the N400 electrophysiological wavelength, which is known to reflect the processing and integration of meaningful semantic stimuli (Kutas & Hillyard, 1980; Lau, Almeida, Hines, & Poeppel, 2009; Lau, Phillips, & Poeppel, 2008). These curves are shown in **Figure 1**. Previous electrophysiological studies that concentrated on characterizing the pattern of N400 among older individuals have demonstrated that it is generally delayed in normal aging, thus supporting the choice of a slightly delayed and extended time window range (Federmeier, Van Petten, Schwartz, & Kutas, 2003; Harbin, Marsh, & Harvey, 1984; Kutas & Iragui, 1998; Taler,

Klepousniotou, & Phillips, 2009) For instance, in a study comparing individuals aged between 20 and 80 years old, the onset latency N400 effect was found to be delayed in latency by 100ms in the oldest group (70s) relative to the youngest (20s) (Kutas & Iragui, 1998). Another study contrasting a young and an older group on a semantic task found that the N400 effect in the older group was delayed in latency by 120ms (Harbin et al., 1984).

**Source localization.** To perform source localization, the maximum entropy on the mean method (MEM) was used (Amblard, Lapalme, & Lina, 2004; Grova et al., 2006). This method is a cortically constrained distributed source-localization approach. The cortical surface was segmented from each anatomical MRI scan using BrainVisa software (<http://brainvisa.info>). Approximately 4000 sources were distributed over the entire cortical surface, and these local sources were used in distributed source localization analyses, which were conducted separately for each participant.

Following the localization analyses performed on a participant-wise basis, the following procedure was used to perform a group analysis of the localization. First, the segmented and baseline-corrected signals over trials within each condition were averaged. Then, MEM source localization was performed on the cortical surface, for each sample point of the event-related magnetic field in the analysis window (420ms to 600ms), and for each of the experimental conditions. The localization images were subsequently averaged to obtain an average cortically constrained localization map for each condition and each participant. Next, each cortical-surface average localization map was interpolated in the volume MRI image for each participant and the resulting image was smoothed using a Gaussian filter with an 8 mm FWHM (full width at half maximum). The source localization was constrained to the cortical surface. The smoothing produced by the Gaussian filter created a spatial extension of the sources outside to the brain. To remove this outside activity a mask was applied following the Gaussian filtering process. Finally, all the images were normalized to a common template in Talairach space (ICBM 152, Montreal Neurological Institute) using SPM2.

**Statistical analyses.** Co-variation analyses were performed using a General Linear Model (AFNI; (Cox, 1996)) considering the normalized source-localization maps. Comparisons between groups were performed using a voxel-wise threshold at  $p \leq .05$ , corrected

for multiple comparisons with Random Field Theory (RFT) method (Worsley et al., 2002). Clusters of voxels with a volume of at least 544 mm<sup>3</sup> ( $t = 3.5$ ) were considered as statistically significant based on these criteria (displayed in **Figure 2 (top)**). Additional analyses examining the relationship between functional activation and accuracy on the task (using a z-score derived from the mean accuracy score of controls) were conducted on each group, using the method described above. Clusters of voxels with a volume of at least 416 mm<sup>3</sup> ( $t = 4.5$ ) for the aMCI group and at least 625 mm<sup>3</sup> ( $t = 4.91$ ) for the control group were considered as statistically significant based on these criteria (see **Table 4** in *Appendix C* for more details).

**Cortical thickness.** Cortical thickness analyses assessed differences in cortical grey-matter between groups. T1 images were registered to the ICBM152 non-linear 6th generation template with a 12-parameter linear transformation (Collins, Neelin, Peters, & Evans, 1994; Grabner et al., 2006), RF inhomogeneity corrected (Sled, Zijdenbos, & Evans, 1998) and tissue classified (Tohka, Zijdenbos, & Evans, 2004; Zijdenbos, Forghani, & Evans, 1998). Deformable models were then used to create white and grey-matter surfaces for each hemisphere separately (Kim et al., 2005; MacDonald, Kabani, Avis, & Evans, 2000), resulting in 4 surfaces of 41962 polygons each. From these surfaces, the t-laplace metric was derived by using the Laplacian method for determining the distance between the white and grey surfaces (Haidar & Soul, 2006; Jones, Buchbinder, & Aharon, 2000; Lerch & Evans, 2005). The thickness data were subsequently blurred using a 25 mm surface-based diffusion-blurring kernel in preparation for statistical analyses (Chung & Taylor, 2004). Un-normalized, native-space thickness values were used in all analyses owing to the poor correlation between cortical thickness and brain volume (Ad-Dab'bagh et al., 2005; Sowell et al., 2007). Statistical thresholds at  $p = .05$  were determined by the application of RFT (Chung, Worsley, Nacewicz, Dalton, & Davidson, 2010), with the resulting lower-bounding cluster t-statistic of 3.1, as in **Figure 2 (bottom)**.



## Results

### *Semantic decision task*

Behavioural data collected during the semantic decision task was subjected to Mann-Whitney U tests, which revealed significant differences between groups both in terms of mean accuracy ( $U = 105.5, z = 1.972, p < .05, r = .4$ ) and mean response time ( $U = 21, z = -2.9, p < .01, r = .6$ ). More precisely, response times were longer for aMCI patients ( $M = 1424\text{ms}, SD = 161$ ) than healthy controls ( $M = 1146\text{ms}, SD = 181$ ). The aMCI group was also less accurate ( $M = 71\%, SD = 7.4$ ) than the control group ( $M = 79\%, SD = 10.2$ ).

Additional analyses conducted on the accuracy scores of both groups simultaneously revealed no significant correlation between the participants' performance on the famous faces semantic task and their performance on any of the more classical neuropsychological measures of SM (PPTT  $r_s = .08, p = .72$ ; Boston Naming Task  $r_s = .27, p = .20$ ; Category subtest of the Verbal Fluency task  $r_s = .03, p = .95$ ). This remained true even when the analysis was conducted exclusively on the aMCI group (PPTT  $r_s = -.15, p = .66$ ; Boston Naming Task  $r_s = -.2, p = .56$ ; Category subtest of the Verbal Fluency task  $r_s = .14, p = .68$ ).

### *MEG Data*

Localization images demonstrating the differences in functional activation between aMCI patients and healthy controls are shown in **Figure 2 (top)**. As indicated previously, the source localization analyses were conducted on a time window that stretched from 420ms to 600ms and has formerly been associated with semantic processing in an array of studies (Kutas & Federmeier, 2011; Kutas & Hillyard, 1980; Lau et al., 2009; Lau et al., 2008). Results of the present study demonstrate that impaired semantic processing of famous faces in aMCI is associated with a distinct pattern of functional activation in this group, in comparison with controls.

As summarized in **Table 2**, significant differences between groups were found within different regions of the brain, including specific regions of the semantic network. Significantly greater activation was found in several regions of the temporal lobes in the aMCI group relative

to the control group. The biggest cluster of hyperactivation (9392 voxels) was found in the right ATL region (i.e. temporal pole BA38); stretching as far as the right fusiform gyrus (BA37/20) and encompassing regions such as the right middle/inferior temporal gyrus, the bilateral parahippocampal gyri (PHG) (BA35/36), the left angular and the posterior middle/inferior temporal region (pMTG) (BA37/39). In addition, a relatively diffuse pattern of bilateral frontal lobe hyperactivation was found in the aMCI relative to the healthy control group, in areas such as the anterior and inferior prefrontal cortex (BA45/47), the middle frontal gyrus (BA46/8/10) and the superior frontal gyrus (BA9/11). The aMCI group activated both the left (included in the main cluster) and the right lingual gyri (BA18/19) to a greater extent than the control group. Other brain regions such as the right middle occipital gyrus, and the bilateral parietal lobules showed increased activation in the aMCI group relative to healthy controls. Therefore, functional hyperactivation was found in the aMCI relative to the control group in several key regions of the semantic network, including the right ATL as well as the pMTG and IPC bilaterally (see **Table 2** for details on patterns of MEG activation). In addition, a number of regions were also found to be hypoactivated in the aMCI group relative to the control group: bilaterally in the middle and inferior occipital gyri (left BA17/18, right BA19) and inferior parietal region (BA40), as well as in the left inferior temporal gyrus (BA20/21), precuneus (BA7), precentral gyrus (BA6/22), and right anterior cingulate gyrus (BA24).

In order to better understand how these patterns of hypo and hyperactivation were related to semantic categorization task, additional regression analyses were conducted separately within the aMCI and the control group. These analyses revealed that greater accuracy on the semantic task was associated with differential functional activation within groups. Indeed, in the aMCI group, better or more “preserved” performance on the semantic task (as evidenced by individual z-scores  $> -1$  SD of the healthy controls’ performance) was associated with greater activation within the right ATL (BA38), inferior temporal (ITG)/fusiform region (BA20/37), right parahippocampal gyrus, and right insular region. Other regions of activation related to more accurate performance on the semantic task in the aMCI group included the left fusiform gyrus, left occipital region (BA18/19), bilateral IPC (BA45/46), and anterior cingulate gyri (BA32). In contrast, worse performance on the task in patients (individual z-scores  $< -1$  SD of the healthy controls’ performance) was associated with greater activation of the middle/ superior frontal

region bilaterally (BA3/6/8), the left inferior/middle temporal and parahippocampal gyri, as well as the thalamus bilaterally (see **Table 4** in the *Appendix C* for more details). Interestingly, right ATL and right ITG/fusiform task-related activation was found only in the aMCI group, while task-related prefrontal, anterior cingulate, left fusiform, occipital and parahippocampal activation appeared to be positively correlated with performance in both groups. Meanwhile, activation of the bilateral pMTG (BA21), inferior parietal regions (BA40), occipital/lingual subregions (BA18/19), and right IPC (BA45/46) was positively associated with task performance only in the control group.

### ***Cortical Thickness: Structural results***

Cortical thickness analyses revealed the presence of atrophy in the aMCI group relative to the control group in the bilateral premotor cortex, the medial temporal and occipito-temporo-parietal regions (precuneus, angular and lingual gyrus, occipital gyrus, fusiform gyrus), the left ITG/MTG and ventrolateral/medial prefrontal cortex, as well as the right MTG and dorsolateral/medial prefrontal cortex (**Figure 2 (bottom)**). Additional post-hoc whole brain regression analyses were conducted to explore the relation between six clusters of functional activity which are part of the semantic network and cortical thickness in the aMCI group. The clusters of peak MEG activity included the right ATL, left and right pMTG, two subregions of the right IPC, and the right fusiform gyrus. No significant negative correlation emerged between the extent of functional activation within any of these clusters and cortical thickness, showing that the pattern of functional hyperactivation found in the aMCI group in regions of the semantic network was not significantly associated with a decrease in cortical thickness (atrophy) in other brain regions. However, a significant positive correlation was found with the degree of activation in two regions of the semantic network: right ATL/temporal pole activation in aMCI participants was positively correlated with cortical thickness in the right ITG/fusiform gyrus, and the right ITG/fusiform activation with the left pMTG/fusiform region and primary visual cortex (BA17).

## Discussion

The main purpose of this study was to investigate the brain mechanisms associated with semantic processing of famous faces in aMCI individuals. A group of aMCI patients and a matched group of healthy seniors completed a computerized semantic categorization task while cortical activation was recorded using MEG. In line with previous studies, aMCI patients performed significantly worse than healthy controls on the semantic task, as evidenced by lower accuracy rates and longer response times. MEG results revealed a main pattern of hyperactivation in the aMCI group within several regions of the semantic network, along with a milder pattern of hypoactivation. This network included the ATL region, which has been previously associated with the storage of conceptual knowledge and processing of semantic information at an abstract and amodal level (Patterson et al., 2007; Ralph et al., 2017). It also included the IPC and pMTG, which have been associated with semantic executive control processes, including task-driven semantic processing and retrieval of relevant information in the conceptual store (Jefferies, 2013; Noonan et al., 2013; Ralph et al., 2017; Whitney et al., 2011). A similar phenomenon of hyperactivation has been previously observed in aMCI engaged in episodic memory tasks (Dickerson et al., 2005; 2008; Hämäläinen, Pihlajamäki, et al., 2007; Kircher et al., 2007). To our knowledge, however, this the first study to observe such a pattern in response to a semantic task explicitly probing famous person knowledge.

At the behavioural level, aMCI participants were slower and less accurate than age- and education-matched healthy controls on the famous faces semantic task. These results corroborate those of previous studies which found that aMCI patients performed worse on various tasks probing semantic knowledge about famous persons and suggests that this specific type of knowledge may be particularly prone to semantic breakdown early in the disease process (Barbeau et al., 2012; Brambati et al., 2012; Clague et al., 2011; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Thompson et al., 2002; Vogel et al., 2005). Interestingly, our aMCI patients were not more impaired than controls on more basic semantic tests, such as the PPTT and the BNT. Performance on the famous faces test was not correlated either with performance on these standard neuropsychological tests tapping semantic knowledge. These results support the idea that tests tapping famous person knowledge may be

particularly sensitive and useful in probing semantic deficits in prodromal AD, when compared to more conventional neuropsychological measures of object knowledge.

Since a large proportion of aMCI patients are likely to develop AD over the following years, semantic deficits documented in aMCI may reflect the vulnerability of SM in the early stage of AD. In fact, semantic deficits have been reported to reflect the earliest features of cognitive decline in the disease. Two retrospective epidemiological studies in large population cohorts showed that semantic deficits represented the earliest signs of cognitive decline in individuals who later developed AD (Wilson et al., 2011) and appeared as early as 12 years before diagnosis was established (Amieva et al., 2008). Clinically speaking, these semantic deficits may go more unnoticed than the day-to-day episodic memory impairment, although one study reported a robust relation between semantic disruption in aMCI patients and difficulties in everyday functioning (Kirchberg et al., 2012). Although the aMCI group was not as good the control group on the famous faces task, the aMCI group showed normal performance on visuo-perceptual tests, including a facial perception test (Benton Facial Recognition Test) (see Table 1). This seems to suggest that the semantic deficits found on the famous faces test were not due to specific difficulties in face perception in the aMCI group.

At the structural level, the pattern of widespread atrophy found in the aMCI group corroborates results of previous studies investigating the localization cortical grey-matter (GM) loss in aMCI patients (Balthazar et al., 2009; Derflinger et al., 2011; Hämäläinen, Tervo, et al., 2007; Whitwell et al., 2007; Zheng et al., 2014). Atrophy within specific brain regions has also been associated with a higher risk of conversion to AD in aMCI patients. For instance, a reduction of hippocampal volume and cortical thickness in the medial and lateral temporal, parietal and frontal lobes was visible up to two years prior to clinical diagnosis of AD, relative to non-converters (deToledo-Morrell et al., 2004; Devanand et al., 2012; Risacher & Saykin, 2013). Risacher et al. (2009) also found a similar pattern of cortical atrophy within the temporal region in patients who converted from MCI to AD within a year in comparison with non-converters.

At the functional level, the goal of this study was to investigate the neural correlates of the semantic impairment in aMCI using MEG, a neuroimaging technique offering both excellent

temporal and spatial resolution. More specifically, the aim was to determine if certain areas of a semantic network were functionally altered, beyond medial temporal lobe regions typically involved in the episodic memory impairment in aMCI. Source localization analyses performed on the MEG signal showed areas of both hyperactivation and hypoactivation in aMCI patients when compared to healthy older controls related to the semantic task.

Several regions of the semantic network were found to be hyperactivated in the aMCI group, the most important one being the right ATL, but also the right fusiform gyrus, prefrontal cortex, and bilateral pMTG. Regarding the specific role of the right ATL activation, neuroanatomical models of SM have proposed that the ventrolateral ATL acts as an associative region where concepts are represented and processed at an abstract and amodal level (Lambon Ralph, Pobric, & Jefferies, 2009; Patterson et al., 2007; Ralph et al., 2017; Visser et al., 2010). The model, initially described by Patterson (2007) and recently updated by Ralph et al. (2017), was based partly on semantic dementia (SD), a neurodegenerative condition characterized by a progressive breakdown in conceptual knowledge, with atrophy initially predominating in the ATL region (typically in the left hemisphere and progressing bilaterally) (Brambati et al., 2009). In rarer cases of patients presenting with predominant right-sided ATL atrophy, progressive and predominant loss of semantic knowledge occurred mainly for famous and familiar persons (Busigny, Robaye, Dricot, & Rossion, 2009; Gainotti, Barbier, & Marra, 2003; Joubert et al., 2006). Thus, the right ATL region plays a critical role in the processing of person-based semantic knowledge across various modalities, including faces and voices (Gainotti et al., 2003; Joubert et al., 2006). As for the fusiform gyrus, which also showed hyperactivation in the aMCI group, it shares preferential connectivity with the visual systems, and responds more to visual/concrete concepts (Mion et al., 2010; Ralph et al., 2017). Although it is widely recognized for its role in face perception, it extends anteriorly in the temporal lobes and also plays a key role in person-based semantic processing (Brunyé, Moran, Holmes, Mahoney, & Taylor, 2017; Haxby, Hoffman, & Gobbini, 2002; Rangarajan et al., 2014).

Hyperactivation was also found in the right IPC (BA46/47) and bilateral pMTG in the aMCI group. The IPC and pMTG are considered, along with the ATL, to be key regions of the semantic network (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009; Jefferies, 2013; Ralph et al., 2017).

More specifically, they are assumed to play a predominant role in executive aspects of semantic processing, such as the selection, inhibition, manipulation and controlled retrieval of semantic information (Jefferies, 2013; Jefferies & Lambon Ralph, 2006; Noonan et al., 2013; Ricci et al., 1999; Whitney et al., 2011). In fact, co-occurring activation of IPC and pMTG has been reported in several imaging studies during situations of high semantic control demands (Badre, Poldrack, Paré-Blagoev, Inslar, & Wagner, 2005; Bedny, McGill, & Thompson-Schill, 2008; Noonan et al., 2013; Zemleni, Renken, Hoeks, Hoogduin, & Stowe, 2007), highlighting the role of these regions in semantic controlled/executive processes. Typically, these semantic control regions are left-lateralized, but certain studies have shown bilateral activation of these regions during semantic processing (Donnelly, Allendorfer, & Szaflarski, 2011; Noonan et al., 2013), and the role of their right hemisphere counterpart in semantic processing remains to be better understood, particularly in the context of visual or non-verbal semantic tasks.

In sum, specific patterns of functional hyperactivation were found in our aMCI group in regions thought to be involved both in both central aspects (the right ATL) and in executive aspects (IPC and pMTG) of semantic processing. Even though the task in the current study was not specifically designed to tap implicit vs. explicit semantic processes, MEG results nonetheless provide functional neuroimaging evidence in support of the idea that semantic difficulties in aMCI may reflect both difficulties in semantic controlled processes as well as a loss of conceptual knowledge at a more central level, as previously suggested (Brambati et al., 2012; Joubert et al., 2010; Tsukiura et al., 2010).

In order to better understand the patterns of functional activation that were found in the current study in aMCI patients, which may potentially reflect a range of different neural processes, from functional compensation to inefficiency in the context of pathology-related neural decline, additional post-hoc regression analyses were performed to clarify their role and their relationship with both task performance and cortical GM integrity. This was important in order to better understand the mechanisms underlying the hyperactivation found in regions of the semantic network in the aMCI group, and to establish whether it reflected attempted compensation for the degenerative processes associated with AD pathology. Although recent theories surrounding the notion of compensation have focused mostly on the mechanisms that

promote performance in healthy older individuals (relative to younger ones), there is a growing body of evidence suggesting that compensation may also occur in the context of neurodegenerative diseases, particularly in their preclinical stages (Gregory et al., 2017; Scheller, Minkova, Leitner, & Klöppel, 2014). These studies have contributed to further defining the notion of compensation and identifying relevant criteria allowing to differentiate hyperactivation reflecting compensatory processes from neuronal inefficiency. Typically, neural compensation in the context of aging refers to situations where a specific network is recruited increasingly as a task becomes more difficult (compensation-related utilization of neural circuit hypothesis, or CRUNCH) (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Alternately, when a primary task-related network becomes altered in the face of pathology, the recruitment of additional, compensatory networks is necessary in order to maintain or improve performance (e.g. the scaffolding theory of aging and cognition, or STAC) (Barulli & Stern, 2013; Park & Reuter-Lorenz, 2009).

Here, specific patterns of hyperactivation found in semantic regions in the aMCI group may indicate compensatory neural activity specifically related to performing this task. This is the case for the clusters of hyperactivation found in the right ATL/temporal pole (TP; BA38) and in the right ITG/fusiform gyrus (BA20/37). Hyperactivation of these regions was positively correlated with performance (or associated with "preserved" performance) in the aMCI group but not in the control group. Moreover, there was a significant positive correlation between the extent of activation in these two regions and cortical thickness in other brain areas. Specifically, right ATL/TP activation was positively and significantly correlated with cortical GM in the right ITG/fusiform gyrus, while activation in the right ITG/fusiform gyrus was positively correlated with the cortical thickness of both the left pMTG/fusiform region and the primary visual area (BA17). Taken together, results from our study suggest that greater activation in specific regions of the semantic network in aMCI is associated with better performance on the semantic task (similar to that of healthy matched controls).

Contrariwise, there were no significant negative correlations between the intensity of activation within any of the six preselected semantic network regions and cortical thickness in other areas, suggesting that that these functional alterations may precede significant atrophy of



the extended semantic network in aMCI. Moreover, hyperactivation patterns unrelated to performance in the aMCI group were found in several brain regions such as the right precuneus/posterior cingulate gyrus, inferior parietal regions and occipital subregions. It is possible that subtle changes in neurotransmitter function, hypometabolism/atrophy, or resting-state functional alterations (e.g. reduced deactivation of the default-mode network) in these regions may account for the observed effects in our aMCI group (Anchisi et al., 2005; Leal & Yassa, 2013; Threlkeld, Jicha, Smith, & Gold, 2011). Such hyperactivation may also reflect nonspecific neuronal activity associated with reduced global cognitive efficiency in patients, or increased dedifferentiation in activation between regions. In sum, although it is difficult to circumscribe their exact function, the nonspecific patterns of activation observed in our study appear to be more akin to the pathological burden than to semantic network related processes.

Moreover, hypoactivation was found within many of the atrophied regions in aMCI, while they completed the semantic task. Even though the current paradigm did not provide more in-depth information about the specific mechanisms underlying this pattern of hypoactivation, several reports in the literature have suggested reduced metabolic functioning within these regions in the aMCI and probable AD, making it a plausible explanation of the effects observed in this study (Anchisi et al., 2005; Wu et al., 2010). In addition, within the semantic network, activation of the left ITG in the aMCI group was inversely correlated with accuracy on the semantic categorization task (while correlation with task performance was positive in controls), suggesting that its contribution may become much less reliable as atrophy progresses, and supporting the possibility that both the structural and functional integrity of this region is diminished in aMCI.

In sum, these patterns of cortical activation highlight the presence of functional alterations within the semantic network in aMCI patients. Among the regions concerned by these changes, hyperactivation of the right ATL might represent a specific compensatory mechanism that may allow aMCI patients to maintain a level of performance relatively similar to that of older controls. This phenomenon has been previously mostly observed in aMCI patients engaging in episodic memory tasks (Dickerson et al., 2005; Dickerson & Sperling, 2008), but this is the first time that this effect has been reported during a semantic categorization

task. Considering the pattern of hypoactivation and atrophy reported in the aMCI group in the left ATL region through cortical thickness analyses, it is also possible that this increased recruitment of right-sided ATL region of the semantic network occurring in the aMCI group constitutes a modestly successful attempt at upregulation of the network in order to compensate for structural and functional changes in contralateral ATL regions (Schapiro, McClelland, Welbourne, Rogers, & Ralph, 2013). Overall, the patterns of MEG hyperactivation in aMCI patients may reflect the presence of physiological alterations in various regions of the semantic network, which precede the occurrence of structural abnormalities of the same network in prodromal AD. However, because hyperactivation of the right ATL region is specifically associated with a better performance in aMCI patients, it may reflect a compensatory mechanism similar to that documented by Dickerson and colleagues in the context of early episodic memory decline in MCI and AD (Dickerson et al., 2005; 2008).

Finally, the current study presents several limitations, which need to be mentioned. First of all, we did not have biomarkers as supporting evidence of AD (Albert et al., 2011), which may be useful in minimizing heterogeneity between MCI patients. Also, the sample size of both groups was somewhat small in the current study. However, this is due to the fact that it is very difficult to use MEG with older persons with cognitive decline. Indeed, the number of aMCI participants in the current study was narrowed down from a much larger pool of patients who could not be included primarily due to MEG compatibility but also to head and eye movement. Moreover, since the current study did not include longitudinal follow-up measurements or intra-subject comparisons on the variables of interest interpretations about the compensatory nature of the hyperactivation patterns documented in the aMCI group should remain cautious since some uncertainty persists regarding individual levels of performance, brain activity and structural load (Gregory et al., 2017). Similarly, although we attempted to control for several factors by matching our groups according to age and education levels, it would have been interesting to be able to correlate the results obtained with more explicit measures of cognitive and brain reserve, in order to be able to better account for the complexity of the patterns observed.

## Conclusion

In conclusion, we studied semantic processing of famous faces in a group of aMCI patients and in a group of age and education-matched healthy older controls. aMCI patients presented with reduced accuracy rates and increased response times relative to controls on the semantic task. The aMCI group showed a relatively diffuse pattern of cortical atrophy. MEG-recorded functional activity revealed a complex pattern of hyperactivated and hypoactivated regions in the aMCI group relative to the control group. In the aMCI group, two clusters of hyperactivation in specific regions of the semantic network positively contributed to performance on the famous faces task, the right temporal pole and the ITG/fusiform region. Altogether, these results suggest that these patterns of task-related hyperactivation may serve as compensatory processes in the aMCI group, and that aMCI patients present with abnormal patterns of functional activation in regions extending beyond MTL structures. Overall, these results provide neurofunctional evidence that memory decline in aMCI is not limited to episodic memory, and that a distributed network of brain regions underlying SM may also be functionally compromised early in the disease process. With that being said, further studies addressing the patterns of functional connectivity and relationships with white-matter tract alterations would constitute a helpful complement in trying to better understand the dynamics and function of these patterns of hyperactivation. For instance, previous studies have revealed that low-performing older adults tend to show white-matter deficits in the medial temporal regions while simultaneously displaying greater success-related activity in the same region during an episodic memory task; a similar pattern is observable within the prefrontal region during executive tasks (Daselaar et al., 2013); therefore, it would be interesting to explore if comparable mechanisms are at work in the semantic network. Moreover, brain regions found to be hyperactivated in aMCI during the semantic categorization task showed overlap with those corresponding to the DMN. Because both SM decline and DMN alterations have been previously documented in MCI, an investigation of the relationship between these concurrent changes may be warranted in order to better understand how these complex dynamics already at work in the early stages of AD might help predict evolution to dementia in aMCI patients.

## References

- Ad-Dab'bagh, Y., Singh, V., Robbins, S., Lerch, J., Lyttelton, O., Fombonne, E., & Evans, A. C. (2005, Jun. 13-16). *Native space cortical thickness measurement and the absence of correlation to cerebral volume*. Paper presented at the Proceedings of the 11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Toronto, CAN.
- 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*, *44*(6), 746-752.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Petersen, R. C. (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. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(3), 270-279.
- Ally, B. A. (2012). Using Pictures and Words To Understand Recognition Memory Deterioration in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Review [Review]. *Current neurology and neuroscience reports*, *12*(6), 687-694.
- Amblard, C., Lapalme, E., & Lina, J. M. (2004). Biomagnetic source detection by maximum entropy and graphical models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *51*(3), 427-442.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, 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.
- Anchisi, D., Borroni, B., Franceschi, M., Kerrouche, N., Kalbe, E., Beuthien-Beumann, B., . . . Marcone, A. (2005). Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *62*(11), 1728-1733.

- Badre, D., Poldrack, R. A., Paré-Blagoev, E. J., Insler, R. Z., & Wagner, A. D. (2005). Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron*, *47*(6), 907-918.
- Balthazar, M., Yasuda, C. L., Lopes, T. M., Pereira, F. R. S., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2011). Neural correlates of lexical-semantic memory. *Dementia e Neuropsychologia*, *5*(2), 69-77.
- Balthazar, M., Yasuda, C. L., Pereira, F. R., Pedro, T., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2009). Differences in grey and white matter atrophy in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, *16*(4), 468-474.
- 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 Alzheimer's Disease*, *28*(4), 823-837.
- Barrett, S., & Rugg, M. D. (1989). Event-related potentials and the semantic matching of faces. *Neuropsychologia*, *27*(7), 913-922.
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in cognitive sciences*, *17*(10), 502-509.
- Bedny, M., McGill, M., & Thompson-Schill, S. L. (2008). Semantic adaptation and competition during word comprehension. *Cerebral Cortex*, *18*(11), 2574-2585.
- Benton, A. L. (1994). *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. New York: Oxford University Press.
- Besson, M., Magne, C., & Regnault, P. (2004). Le traitement du langage. *L'imagerie fonctionnelle électrique (EEG) et magnétique (MEG): Ses applications en sciences cognitives*, 185-216.
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, *19*(12), 2767-2796.
- 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.
- Brambati, S. M., Rankin, K. P., Narvid, J., Seeley, W. W., Dean, D., Rosen, H. J., . . . Gorno-Tempini, M. L. (2009). Atrophy progression in semantic dementia with asymmetric

- temporal involvement: a tensor-based morphometry study. *Neurobiology of Aging*, 30(1), 103-111. doi:S0197-4580(07)00218-7 [pii]  
10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.014
- Brunyé, T. T., Moran, J. M., Holmes, A., Mahoney, C. R., & Taylor, H. A. (2017). Non-invasive brain stimulation targeting the right fusiform gyrus selectively increases working memory for faces. *Brain and cognition*, 113, 32-39.
- Busigny, T., Robaye, L., Dricot, L., & Rossion, B. (2009). Right anterior temporal lobe atrophy and person-based semantic defect: a detailed case study. *Neurocase*, 15(6), 485-508.
- Calero, M. D., Arnedo, M. L., Navarro, E., Ruiz-Pedrosa, M., & Carnero, C. (2002). Usefulness of a 15-item version of the Boston Naming Test in neuropsychological assessment of low-educational elders with dementia. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(2), 187-191.
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurologica Belgica*, 90(4), 207-217.
- Carter, S. F., Caine, D., Burns, A., Herholz, K., Ralph, L., & Matthew, A. (2012). Staging of the cognitive decline in Alzheimer's disease: insights from a detailed neuropsychological investigation of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(4), 423-432.
- Chung, M. K., & Taylor, J. (2004, Apr. 15-18). *Diffusion smoothing on brain surface via finite element method*. Paper presented at the Proceedings of the IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro, Arlington, VA, USA.
- Chung, M. K., Worsley, K. J., Nacewicz, B. M., Dalton, K. M., & Davidson, R. J. (2010). General multivariate linear modeling of surface shapes using SurfStat. *Neuroimage*, 53(2), 491-505. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.032
- Clague, F., Graham, K. S., Thompson, S. A., & Hodges, J. R. (2011). Is knowledge of famous people compromised in mild cognitive impairment? *Cognitive and Behavioral Neurology*, 24(3), 134-144.

- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *18*(2), 192-205.
- Cox, R. W. (1996). AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical research*, *29*(3), 162-173.
- Daselaar, S. M., Iyengar, V., Davis, S. W., Eklund, K., Hayes, S. M., & Cabeza, R. E. (2013). Less wiring, more firing: low-performing older adults compensate for impaired white matter with greater neural activity. *Cerebral Cortex*, *25*(4), 983-990.
- Derflinger, S., Sorg, C., Gaser, C., Myers, N., Arsic, M., Kurz, A., . . . Mühlau, M. (2011). Grey-matter atrophy in Alzheimer's disease is asymmetric but not lateralized. *Journal of Alzheimer's Disease*, *25*(2), 347-357.
- deToledo-Morrell, L., Stoub, T. R., Bulgakova, M., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Leurgans, S., . . . Turner, D. A. (2004). MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiology of aging*, *25*(9), 1197-1203.
- Devanand, D. P., Bansal, R., Liu, J., Hao, X., Pradhaban, G., & Peterson, B. S. (2012). MRI hippocampal and entorhinal cortex mapping in predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuroimage*, *60*(3), 1622-1629.
- Devlin, J. T., Russell, R. P., Davis, M. H., Price, C. J., Wilson, J., Moss, H. E., . . . Tyler, L. K. (2000). Susceptibility-induced loss of signal: comparing PET and fMRI on a semantic task. *Neuroimage*, *11*(6), 589-600.
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Greve, D. N., Chua, E. F., Rand-Giovannetti, E., Rentz, D. M., . . . Blacker, D. (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, *65*(3), 404-411.
- Dickerson, B. C., & Sperling, R. A. (2008). Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia*, *46*(6), 1624-1635.
- Dietl, T., Trautner, P., Staedtgen, M., Vannuchi, M., Mecklinger, A., Grunwald, T., . . . Kurthen, M. (2005). Processing of famous faces and medial temporal lobe event-related potentials: a depth electrode study. *Neuroimage*, *25*(2), 401-407.

- Donnelly, K. M., Allendorfer, J. B., & Szaflarski, J. P. (2011). Right hemispheric participation in semantic decision improves performance. *Brain Research, 1419*, 105-116. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2011.08.065>
- 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.
- 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.
- 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.
- Federmeier, K. D., & Kutas, M. (2001). Meaning and modality: Influences of context, semantic memory organization, and perceptual predictability on picture processing. *Journal of Experimental Psychology-Learning Memory and Cognition, 27*(1), 202-224.
- Federmeier, K. D., Van Petten, C., Schwartz, T. J., & Kutas, M. (2003). Sounds, words, sentences: age-related changes across levels of language processing. *Psychology and aging, 18*(4), 858-872.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research, 12*(3), 189-198.
- Gainotti, G., Barbier, A., & Marra, C. (2003). Slowly progressive defect in recognition of familiar people in a patient with right anterior temporal atrophy. *Brain, 126*(4), 792-803.
- 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.
- Grabner, G., Janke, A. L., Budge, M. M., Smith, D., Pruessner, J., & Collins, D. L. (2006, Oct 1-6). *Symmetric atlasing and model based segmentation: an application to the hippocampus in older adults*. Paper presented at the 9th International Conference of Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI), Copenhagen, DK.



- Gregory, S., Long, J. D., Klöppel, S., Razi, A., Scheller, E., Minkova, L., . . . Leavitt, B. R. (2017). Operationalizing compensation over time in neurodegenerative disease. *Brain*, *140*(4), 1158-1165.
- Grova, C., Daunizeau, J., Lina, J. M., Bénar, C. G., Benali, H., & Gotman, J. (2006). Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes. *Neuroimage*, *29*(3), 734-753.
- Haidar, H., & Soul, J. S. (2006). Measurement of cortical thickness in 3D brain MRI data: validation of the Laplacian method. *Journal of Neuroimaging*, *16*(2), 146-153.
- Hämäläinen, A., Pihlajamäki, M., Tanila, H., Hänninen, T., Niskanen, E., Tervo, S., . . . Soininen, H. (2007). Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *28*(12), 1889-1903.
- Hämäläinen, A., Tervo, S., Grau-Olivares, M., Niskanen, E., Pennanen, C., Huuskonen, J., . . . Vanhanen, M. (2007). Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. *Neuroimage*, *37*(4), 1122-1131.
- Harbin, T. J., Marsh, G. R., & Harvey, M. T. (1984). Differences in the late components of the event-related potential due to age and to semantic and non-semantic tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *59*(6), 489-496.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. [Review]. *Biol Psychiatry*, *51*(1), 59-67.
- Howard, D., & Patterson, K. E. (1992). *The Pyramids and Palm Trees Test: A test of semantic access from words and pictures*: Thames Valley Test Company.
- Jefferies, E. (2013). The neural basis of semantic cognition: converging evidence from neuropsychology, neuroimaging and TMS. *Cortex*, *49*(3), 611-625.
- Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2006). Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain*, *129*(Pt 8), 2132-2147.
- Jemel, B., George, N., Olivares, E., Fiori, N., & Renault, B. (1999). Event-related potentials to structural familiar face incongruity processing. *Psychophysiology*, *36*(4), 437-452.
- Jones, S. E., Buchbinder, B. R., & Aharon, I. (2000). Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's Equation. *Human brain mapping*, *11*(1), 12-32.

- 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.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Ranjeva, J.-P., Christophe, M., Didic, M., . . . Ceccaldi, M. (2006). The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*, *253*(11), 1447-1458.
- 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.
- Kim, J. S., Singh, V., Lee, J. K., Lerch, J., Ad-Dab'bagh, Y., MacDonald, D., . . . Evans, A. C. (2005). Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *Neuroimage*, *27*(1), 210-221.
- Kirchberg, B. C., Cohen, J. R., Adelsky, M. B., Buthorn, J. J., Gomar, J. J., Gordon, M., . . . Davies, P. (2012). Semantic distance abnormalities in mild cognitive impairment: their nature and relationship to function. *American Journal of Psychiatry*, *169*(12), 1275-1283.
- Kircher, T. T., Weis, S., Freymann, K., Erb, M., Jessen, F., Grodd, W., . . . Leube, D. T. (2007). Hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment is necessary for successful memory encoding. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(8), 812-818.
- Kutas, M., & Federmeier, K. D. (2011). Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). [Review]. *Annual review of psychology*, *62*, 621-647.
- Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1980). Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*, *207*(4427), 203-205.
- Kutas, M., & Iragui, V. (1998). The N400 in a semantic categorization task across 6 decades. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *108*(5), 456-471.

- Lambon Ralph, M. A., Pobric, G., & Jefferies, E. (2009). Conceptual Knowledge Is Underpinned by the Temporal Pole Bilaterally: Convergent Evidence from rTMS. *Cerebral Cortex*, *19*(4), 832-838.
- Lau, E., Almeida, D., Hines, P. C., & Poeppel, D. (2009). A lexical basis for N400 context effects: evidence from MEG. *Brain and Language*, *111*(3), 161-172.
- Lau, E., Phillips, C., & Poeppel, D. (2008). A cortical network for semantics: (de)constructing the N400. [Review]. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(12), 920-933.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, *9*(3), 179-186.
- 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:<http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2013.01.006>
- Lerch, J. P., & Evans, A. C. (2005). Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *Neuroimage*, *24*(1), 163-173.
- Levy, D. A., Bayley, P. J., & Squire, L. R. (2004). The anatomy of semantic knowledge: Medial vs. lateral temporal lobe. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(17), 6710-6715.
- Libon, D. J., Rascovsky, K., Powers, J., Irwin, D. J., Boller, A., Weinberg, D., . . . Grossman, M. (2013). Comparative semantic profiles in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, *136*(8), 2497-2509.
- MacDonald, D., Kabani, N., Avis, D., & Evans, A. C. (2000). Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. *Neuroimage*, *12*(3), 340-356.
- Mion, M., Patterson, K., Acosta-Cabronero, J., Pengas, G., Izquierdo-Garcia, D., Hong, Y. T., . . . Nestor, P. J. (2010). What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory. *Brain*, *133*(11), 3256-3268.
- Noonan, K. A., Jefferies, E., Visser, M., & Ralph, M. A. L. (2013). Going beyond Inferior Prefrontal Involvement in Semantic Control: Evidence for the Additional Contribution of Dorsal Angular Gyrus and Posterior Middle Temporal Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *25*(11), 1824-1850.

- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and aging, 17*(2), 299-320.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual review of psychology, 60*, 173-196.
- 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. [Review]. *Nature Reviews Neuroscience, 8*(12), 976-987.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., . . . Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology, 58*(12), 1985-1992.
- Ralph, M. L., Jefferies, E., Patterson, K., & Rogers, T. T. (2017). The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat. Rev. Neurosci., 18*, 42-55.
- Rangarajan, V., Hermes, D., Foster, B. L., Weiner, K. S., Jacques, C., Grill-Spector, K., & Parvizi, J. (2014). Electrical stimulation of the left and right human fusiform gyrus causes different effects in conscious face perception. *Journal of Neuroscience, 34*(38), 12828-12836.
- Regard, M. (1981). *Stroop Test—Victoria Version*. Victoria, BC: Neuropsychological Laboratory, University of Victoria.
- Reitan, R. M. (1955). The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology, 19*(5), 393-394.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current directions in psychological science, 17*(3), 177-182.
- Rey, A., Wallon, P., & Mesmin, C. (1960). *Test de la figure complexe de Rey*. Paris: Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Ricci, P. T., Zelkowitz, B. J., Nebes, R. D., Meltzer, C. C., Mintun, M. A., & Becker, J. T. (1999). Functional neuroanatomy of semantic memory: Recognition of semantic associations. *Neuroimage, 9*(1), 88-96.
- Risacher, S. L., & Saykin, A. J. (2013). Neuroimaging and other biomarkers for Alzheimer's disease: the changing landscape of early detection. [Review]. *Annual Review of Clinical Psychology, 9*, 621-648.

- Risacher, S. L., Saykin, A. J., Wes, J. D., Shen, L., Firpi, H. A., & McDonald, B. C. (2009). Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Current Alzheimer Research*, 6(4), 347-361.
- Schapiro, A. C., McClelland, J. L., Welbourne, S. R., Rogers, T. T., & Ralph, M. A. L. (2013). Why bilateral damage is worse than unilateral damage to the brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(12), 2107-2123.
- Scheller, E., Minkova, L., Leitner, M., & Klöppel, S. (2014). Attempted and successful compensation in preclinical and early manifest neurodegeneration—a review of task fMRI studies. *Frontiers in psychiatry*, 5.
- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE transactions on medical imaging*, 17(1), 87-97.
- Smith, M., & Halgren, E. (1987). Event-related potentials elicited by familiar and unfamiliar faces. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 40, 422.
- Smith, S. M., Matthews, P. M., & Jezzard, P. (2001). *Functional MRI: an introduction to methods*: Oxford University Press.
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Kan, E., Woods, R. P., Yoshii, J., Bansal, R., . . . Toga, A. W. (2007). Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cerebral Cortex*, 17(7), 1550-1560.
- Taler, V., Klepousniotou, E., & Phillips, N. A. (2009). Comprehension of lexical ambiguity in healthy aging, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 47(5), 1332-1343.
- Thompson, S. A., Graham, K. S., Patterson, K., Sahakian, B. J., & Hodges, J. R. (2002). Is knowledge of famous people disproportionately impaired with patients with early and questionable Alzheimer's disease? *Neuropsychology*, 16(3), 344.
- Threlkeld, Z. D., Jicha, G. A., Smith, C. D., & Gold, B. T. (2011). Task deactivation reductions and atrophy within parietal default mode regions are overlapping but only weakly correlated in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27(2), 415-427.
- Tohka, J., Zijdenbos, A., & Evans, A. (2004). Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. *Neuroimage*, 23(1), 84-97.

- Tsukiura, T., Mano, Y., Sekiguchi, A., Yomogida, Y., Hoshi, K., Kambara, T., . . . Kawashima, R. (2010). Dissociable roles of the anterior temporal regions in successful encoding of memory for person identity information. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(10), 2226-2237.
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory<sup>1</sup>. *Organization of memory*, 381-402.
- Van Der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) *L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)* (pp. 25-47). Marseille, FR: Solal.
- 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. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 25(4), 195-215.
- 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.
- Visser, M., Jefferies, E., & Ralph, M. A. L. (2010). Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1083-1094.
- Vogel, A., Gade, A., Stokholm, J., & Waldemar, G. (2005). Semantic memory impairment in the earliest phases of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19(2-3), 75-81.
- Warrington, E. K., & James, M. (1991). [VOSP: the visual object and space perception battery, Thames Valley Test Company].
- Wechsler, D. (1997). *WMS-III: Wechsler memory scale administration and scoring manual*: Psychological Corporation.
- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Ralph, M. A. L., & Jefferies, E. (2011). The neural organization of semantic control: TMS evidence for a distributed network in left inferior frontal and posterior middle temporal gyrus. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1066-1075.
- Whitwell, J. L., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2007). 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy

- patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 130(7), 1777-1786.
- Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2011). Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 68(3), 351-356.
- Woodard, J. L., Seidenberg, M., Nielson, K. A., Antuono, P., Guidotti, L., Durgerian, S., . . . Butts, A. (2009). Semantic memory activation in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 132(8), 2068-2078.
- Worsley, K. J., Liao, C. H., Aston, J., Petre, V., Duncan, G. H., Morales, F., & Evans, A. C. (2002). A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage*, 15(1), 1-15.
- Wu, X., Chen, K., Yao, L., Ayutyanont, N., Langbaum, J. B., Fleisher, A., . . . Alexander, G. E. (2010). Assessing the reliability to detect cerebral hypometabolism in probable Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Journal of neuroscience methods*, 192(2), 277-285.
- 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.
- Zempleni, M.-Z., Renken, R., Hoeks, J. C. J., Hoogduin, J. M., & Stowe, L. A. (2007). Semantic ambiguity processing in sentence context: Evidence from event-related fMRI. *Neuroimage*, 34(3), 1270-1279.
- Zheng, D., Sun, H., Dong, X., Liu, B., Xu, Y., Chen, S., . . . Wang, X. (2014). Executive dysfunction and gray matter atrophy in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, 35(3), 548-555.
- Zijdenbos, A., Forghani, R., & Evans, A. (1998, Oct. 11–13). *Automatic quantification of MS lesions in 3D MRI brain data sets: validation of INSECT*. Paper presented at the Proceedings of the First International Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI), Cambridge, MA, USA.

**Table I.** Group demographics and neuropsychological test results

| <b>Variables</b>                                  | <b>Controls (n = 14)</b> | <b>aMCI (n = 14)</b> | <b>p value*</b> |
|---|--------------------------|----------------------|-----------------|
| <b>Demographics</b>                               |                          |                      |                 |
| Age   | 73.7 (5.8)               | 75.4 (7.1)           | Ns              |
| Education   | 15.0 (4.3)               | 15.6 (3.1)           | Ns              |
| Sex (M/F)   | 4 / 10                   | 4 / 10               | Ns              |
| <b>Memory</b>                                     |                          |                      |                 |
| RL/RI 16  |                          |                      |                 |
| <i>Immediate free recall of a word list (16)</i>  | 9.4 (2.2)                | 6.7 (3.9)            | $p < .05$       |
| <i>Immediate total recall of a word list (16)</i> | 15.8 (0.4)               | 11.9 (3.5)           | $p < .01$       |
| <i>Delayed free recall of a word list (16)</i>    | 13.7 (2.0)               | 7.3 (4.4)            | $p < .001$      |
| <i>Delayed total recall of a word list (16)</i>   | 15.9 (0.4)               | 13.2 (2.8)           | $p < .01$       |
| <i>Recognition in a word list (48)</i>            | 47.7 (0.5)               | 45.8 (2.4)           | $p < .05$       |
| Rey-Osterrieth Complex Figure                     |                          |                      |                 |
| <i>Immediate recall (36)</i>                      | 16.8 (6.4)               | 9.3 (5.1)            | $p < .005$      |
| <i>Delayed recall (36)</i>                        | 16.2 (6.0)               | 10.0 (5.9)           | $p < .05$       |
| <b>Semantic knowledge</b>                         |                          |                      |                 |
| Pyramids and Palm Trees Test (52)                 | 50.9 (1.1)               | 50.2 (1.6)           | Ns              |
| <b>Executive function / working memory</b>        |                          |                      |                 |
| Stroop-Victoria Test (sec.)                       |                          |                      |                 |
| <i>Part A (dots)</i>                              | 14.0 (3.2)               | 15.5 (4.2)           | Ns              |
| <i>Part B (words)</i>                             | 17.7 (2.8)               | 21.7 (5.4)           | $p < .05$       |
| <i>Part C (interference)</i>                      | 30.8 (9.1)               | 34.5 (9.1)           | Ns              |
| Trail Making Test (sec.)                          |                          |                      |                 |
| <i>Part A</i>                                     | 49.4 (29.2)              | 55.7 (19.9)          | Ns              |
| <i>Part B</i>                                     | 78.2 (34.1)              | 126.2 (41.7)         | $p < .005$      |
| Digit span forward (WAIS-III)                     | 10.1 (2.1)               | 8.7 (1.6)            | Ns              |
| Digit span backward (WAIS-III)                    | 7.3 (2.4)                | 6.1 (2.1)            | Ns              |
| <b>Language</b>                                   |                          |                      |                 |
| Naming (Boston Naming Test) (15)                  | 14.1 (2.0)               | 13.1 (1.5)           | Ns              |
| Verbal fluency "P" in 2 min                       | 24.7 (7.4)               | 23.2 (6.1)           | Ns              |
| Category fluency "animals" in 2 min               | 25.5 (8.2)               | 22.2 (6.4)           | Ns              |



(Table I. continued)

---

| <b>Visuoconstructional abilities</b>       |            |            |    |
|--|------------|------------|----|
| Rey-Osterrieth Complex Figure              |            |            |    |
| <i>Copy (36)</i>                           | 31.6 (3.8) | 27.6 (7.3) | Ns |
| <b>Visuoperceptual abilities</b>           |            |            |    |
| Benton's Facial Recognition Test (54)      | 48.0 (3.2) | 45.0 (5.1) | Ns |
| Visual object and space perception battery |            |            |    |
| <i>Incomplete letters (20)</i>             | 19.5 (1.0) | 19.4 (0.7) | Ns |

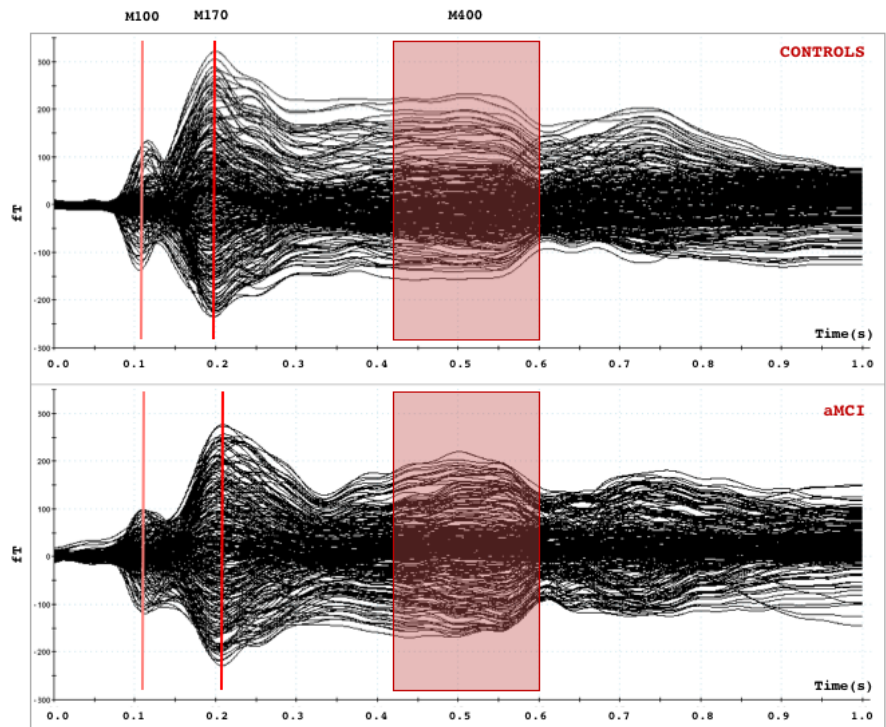
---

| <b>Affect</b>                    |           |           |    |
|----------------------------------|-----------|-----------|----|
| Geriatric Depression Scale (GDS) | 2.3 (2.4) | 1.3 (2.1) | Ns |

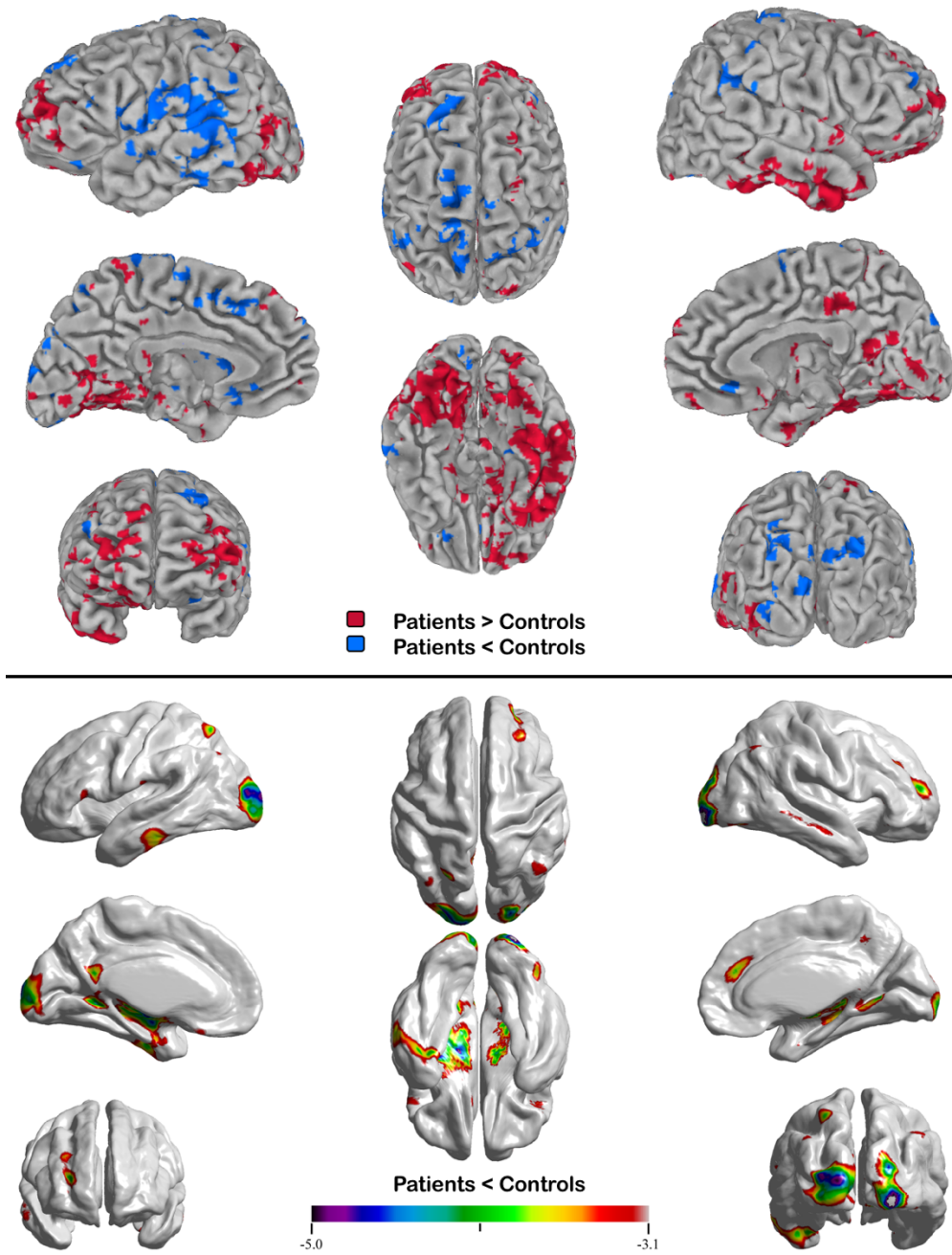
---

\* *p* value for the *Mann-Whitney U test* for group effects

**Figure 1.** Averaged ERMf temporal curves of the control and patient groups



**Figure 2.** Maps of functional and structural analyses results



**Fig. 2** Patterns of activation in the aMCI relative to the healthy control group (3D / axial and sagittal slices) (top) / Cortical thickness anatomical differences between groups (bottom)

**Table II.** Differences of activation between aMCI and healthy controls<sup>1</sup>.

| <b>Region (Brodmann's Area)</b>          | <b>x</b> | <b>y</b> | <b>z</b> | <b>Cluster Size</b> | <b>T value</b> |
|--|----------|----------|----------|---------------------|----------------|
| <b>aMCI &gt; Controls</b>                |          |          |          |                     |                |
| <i><b>Frontal regions</b></i>            |          |          |          |                     |                |
| R. Superior Frontal Gyrus (BA11)         | 10       | 48       | -22      | 2868                | 4.39           |
| R. Superior Frontal Gyrus (BA6)          | 22       | 28       | 54       | 100                 | 6.07           |
| R. Inferior Frontal Gyrus (BA47)         | 36       | 30       | -6       | 80                  | 3.54           |
| R. Superior Frontal Gyrus (BA9)          | 36       | 42       | 34       | 76                  | 4.58           |
| R. Middle Frontal Gyrus (BA9/46)         | 20       | 4        | 64       | 69                  | 6.34           |
| R. Inferior Frontal Gyrus (BA46/47)      | 48       | 36       | -6       | 68                  | 3.66           |
| L. Middle Frontal Gyrus (BA10)           | -34      | 58       | 0        | 1239                | 5.15           |
| L. Precentral Gyrus (BA6)                | -42      | -12      | 36       | 299                 | 3.85           |
| <i><b>Temporal regions</b></i>           |          |          |          |                     |                |
| R. Superior Temporal Gyrus (BA38)        | 36       | 16       | -38      | 9392                | 17.06          |
| R. Mid. Temp. / Fusiform Gyrus (BA21/37) | 44       | -55      | -10      | 124                 | 4.18           |
| L. Angular / Mid. Temp. Gyrus (BA39)     | -42      | -70      | 30       | 83                  | 4.76           |
| <i><b>Parietal regions</b></i>           |          |          |          |                     |                |
| R. Superior Parietal Lobule (BA7)        | 20       | -60      | 66       | 110                 | 5.98           |
| R. Post. Cingulate/Precuneus (BA31/7)    | 6        | -36      | 44       | 102                 | 3.63           |
| L. Inferior Parietal (SM) Lobule (BA40)  | -44      | -50      | 48       | 80                  | 8.79           |
| <i><b>Occipital regions</b></i>          |          |          |          |                     |                |
| R. Lingual Gyrus (BA18)                  | 10       | -54      | 4        | 871                 | 3.94           |
| R. Inferior Occipital Gyrus (BA18)       | 24       | -86      | -14      | 189                 | 8.48           |

<sup>1</sup> Peaks of hyper and hypoactivation in the aMCI group relative to healthy controls. A minimum cluster size of 67 voxels and a significance statistical threshold at  $p \leq .05$  corrected for multiple comparisons have been used. Talairach (MNI) coordinates are provided.

(Table II. continued)

**aMCI < Controls**

---

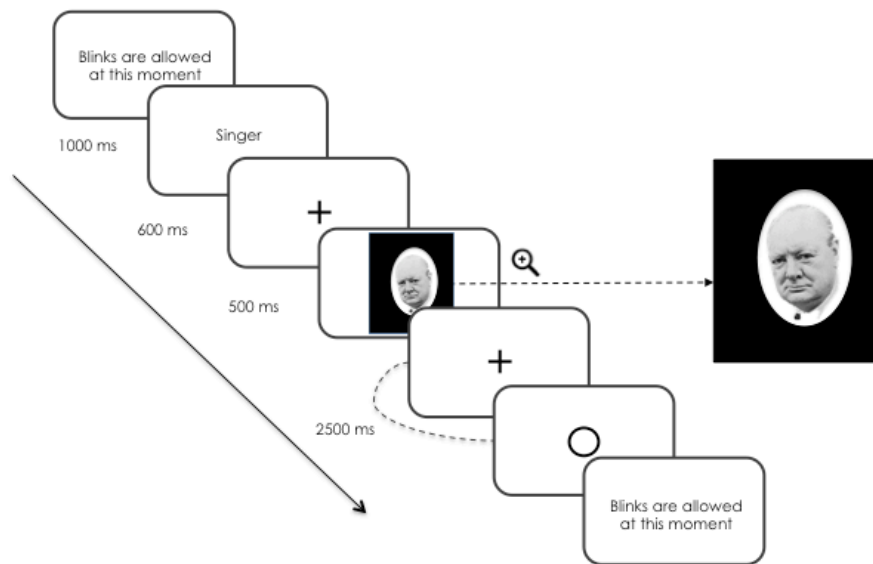
|                                      |     |      |     |      |        |
|--------------------------------------|-----|------|-----|------|--------|
| <b><i>Frontal regions</i></b>        |     |      |     |      |        |
| R. Superior Frontal Gyrus (BA6)      | 8   | -5   | 69  | 68   | -6.35  |
| R. Middle Frontal Gyrus (BA9)        | 38  | 48   | 26  | 89   | -13.52 |
| R. Precentral Gyrus                  | 32  | -34  | 66  | 180  | -5.65  |
| L. Medial Frontal Gyrus (BA6)        | -10 | -24  | 70  | 1416 | -3.91  |
| L. Middle Frontal Gyrus (BA47)       | -28 | 36   | -10 | 84   | -5.86  |
| <b><i>Temporal regions</i></b>       |     |      |     |      |        |
| L. Inferior Temporal Gyrus (BA20/21) | -38 | -8   | -42 | 70   | -3.47  |
| <b><i>Parietal regions</i></b>       |     |      |     |      |        |
| R. Inferior Parietal Lobule (BA40)   | 58  | -48  | 38  | 439  | -4.00  |
| R. Paracentral Lobule (BA4)          | 8   | -37  | 64  | 178  | -3.91  |
| L. Precuneus (BA7)                   | -22 | -81  | 46  | 155  | -3.63  |
| L. Inferior Parietal Lobule (BA40)   | -44 | -34  | 55  | 95   | -8.79  |
| L. Postcentral Gyrus (BA3)           | -32 | -30  | 71  | 95   | -7.08  |
| <b><i>Occipital regions</i></b>      |     |      |     |      |        |
| R. Cuneus (BA19)                     | 2   | -88  | 30  | 227  | -5.16  |
| L. Cuneus (BA17)                     | -10 | -91  | 2   | 149  | -8.79  |
| L. Middle Occipital Gyrus (BA18)     | -26 | -100 | 10  | 128  | -6.56  |
| <b><i>Limbic regions</i></b>         |     |      |     |      |        |
| R. Anterior Cingulate Gyrus (BA24)   | 4   | 33   | -3  | 96   | -5.01  |

---

## Appendix A

**Figure 3.** Trial design in the magnetoencephalography (MEG) semantic task

Example of a trial from the *singer* category block during the MEG semantic decision task (incongruent context)



## Appendix B

**Table III.** List of the stimuli used in the semantic decision task

| <b>Actors</b>          | <b>Singers</b>    | <b>Athletes</b>     | <b>Political figures</b> |
|------------------------|-------------------|---------------------|--------------------------|
| Andrée Lachapelle      | Barbara Streisand | Alexandre Despaties | André Boisclair          |
| Béatrice Picard        | Celine Dion       | Ben Johnson         | Bernard Landry           |
| Brigitte Bardot        | Charles Aznanour  | Bruny Surin         | Bill Clinton             |
| Chantal Fontaine       | Claude Dubois     | Gilles Villeneuve   | Diana Frances Spencer    |
| Charles Lafortune      | Dalida            | Guy Carbonneau      | Elizabeth A.M. Windsor   |
| Gilles Latulippe       | Dan Bigras        | Guy Lafleur         | Fidel Castro             |
| Gaston Lepage          | Daniel Bélanger   | Jacques Demers      | Georges W. Bush          |
| Gérard Depardieu       | Eric Lapointe     | Jean Béliveau       | Gérald Tremblay          |
| Guylaine Tremblay      | Félix Leclerc     | Larry Robinson      | Jacques Parizeau         |
| Janine Sutto           | Ginette Reno      | Mario Lemieux       | Jean Drapeau             |
| Jean-François Pichette | Isabelle Boulay   | Maurice Richard     | Jimmy Carter             |
| Juliette Huot          | Jacques Brel      | Michael Schumacher  | Joe Clark                |
| Karine Vanasse         | John Lennon       | Michel Bergeron     | John F. Kennedy          |
| Vivien Leigh           | Johnny Cash       | Mohammed Ali        | Lucien Bouchard          |
| Leonardo DiCaprio      | Kevin Parent      | Myriam Bédard       | Margaret Thatcher        |
| Marc Messier           | Lara Fabian       | Pat Burns           | Pauline Marois           |
| Paul Buissonneau       | Laurence Jalbert  | Patrick Roy         | Pierre Elliot Trudeau    |
| Pierre Lebeau          | Luce Dufault      | Scotty Bowman       | René Lévesque            |
| Rémi Girard            | Michel Fugain     | Roger Federer       | Richard Nixon            |
| Roger Moore            | Michel Louvain    | Saku Koivu          | Robert Bourassa          |
| Rose Ouellet           | Michel Sardou     | Serge Savard        | Ronald Reagan            |
| Jean-Paul Belmondo     | Plume Latraverse  | Sylvie Fréchette    | Stephen Harper           |
| Jean-Pierre Masson     | Pierre Lalonde    | Wayne Gretzky       | Winston Churchill        |
| Brigitte Paquette      | Claude Léveillée  | Yvan Cournoyer      | Pierre Bourque           |

## Appendix C

**Table IV.** Correlations between MEG activations and performance

| <b>Region (Brodmann's Area)</b>  | <b>x</b> | <b>y</b> | <b>z</b> | <b>Cluster Size</b> | <b>T value</b> |
|--|----------|----------|----------|---------------------|----------------|
| <b>Brain activation positively correlated with performance in aMCI group</b> |          |          |          |                     |                |
| <i>Frontal regions</i>   |          |          |          |                     |                |
| R. Middle Frontal Gyrus (BA9)  | 24       | 40       | 40       | 323                 | 51.18          |
| L. Middle/Inferior Frontal Gyrus (BA45/46)                                   | -38      | 18       | 22       | 371                 | 46.94          |
| L. Medial Frontal Gyrus (BA11)   | -8       | 64       | -18      | 81                  | 5.74           |
| L. Middle Frontal Gyrus (BA6)  | -40      | 4        | 54       | 57                  | 6.99           |
| <i>Temporal regions</i>  |          |          |          |                     |                |
| R. Parahippocampal Gyrus / Uncus (BA28)                                      | 24       | -16      | -34      | 332                 | 11.11          |
| R. Sup. Temporal Gyrus (BA39)  | 62       | -60      | 30       | 115                 | 4.55           |
| R. Superior Temporal Gyrus (BA38)  | 38       | 16       | -24      | 56                  | 15.59          |
| R. Inf. Temp. Gyrus / Fusiform (BA20/37)                                     | 40       | -24      | -38      | 83                  | 5.46           |
| L. Fusiform Gyrus (BA37)   | -62      | -34      | -30      | 56                  | 4.82           |
| <i>Occipital regions</i>   |          |          |          |                     |                |
| L. Inferior/Middle Occipital Gyrus (BA18/19)                                 | -48      | -84      | -16      | 373                 | 19.93          |
| R. Cuneus (BA17)   | 2        | -102     | -26      | 90                  | 7.87           |
| <i>Subcortical and limbic regions</i>  |          |          |          |                     |                |
| R. Insula (BA13)   | 38       | 10       | 12       | 420                 | 8.45           |
| R. Anterior Cingulate Gyrus (BA32)   | 18       | -22      | 38       | 101                 | 17.43          |
| L. Anterior Cingulate Gyrus (BA32)   | -10      | 32       | 28       | 171                 | 25.36          |



(Table IV. continued)

**Brain activation negatively correlated with performance in aMCI group**

---

|   |     |     |     |      |        |
|---|-----|-----|-----|------|--------|
| <i>Frontal regions</i>                        |     |     |     |      |        |
| R. Superior Frontal Gyrus (BA6)               | 20  | -12 | 68  | 145  | -23.72 |
| R. Middle Frontal Gyrus (BA6)                 | 24  | 18  | 60  | 121  | -10.78 |
| R. Precentral Gyrus                           | 50  | -0  | 48  | 147  | -12.12 |
| R. Subcallosal Gyrus (BA34)                   | 10  | 6   | -14 | 57   | -4.79  |
| L. Mid. Frontal/Ant. Cingulate Gyrus (BA8/24) | -32 | 16  | 52  | 1615 | -14.28 |
| Temporal regions                              |     |     |     |      |        |
| L. Middle Temporal Gyrus (BA20)               | -58 | -38 | -16 | 203  | -19.75 |
| L. Inferior Temporal Gyrus (BA20)             | -56 | -16 | -38 | 105  | -9.16  |
| L. Parahippocampal Gyrus (BA36)               | -28 | -36 | -8  | 81   | -10.25 |
| Parietal regions                              |     |     |     |      |        |
| L. Postcentral Gyrus (BA3)                    | -50 | -22 | 56  | 157  | -7.57  |
| Subcortical regions                           |     |     |     |      |        |
| R. Thalamus                                   | 16  | -16 | 18  | 338  | -66.77 |
| L. Lentiform Nucleus                          | -24 | 4   | 14  | 124  | -51.30 |
| L. Thalamus                                   | -8  | -6  | -4  | 67   | -4.73  |

---

(Table IV. continued)

**Brain activation positively correlated with performance in control group**

---

|  |     |      |     |     |       |
|--|-----|------|-----|-----|-------|
| <i>Frontal regions</i>                       |     |      |     |     |       |
| R. Inferior Frontal Gyrus (BA9/45)           | 52  | 15   | 24  | 311 | 22.92 |
| R. Middle Frontal Gyrus (BA46)               | 52  | 30   | 29  | 197 | 11.90 |
| R. Medial Frontal Gyrus (BA10)               | 9   | 47   | 19  | 160 | 6.10  |
| L. Middle Frontal Gyrus (BA10/47)            | -47 | 52   | -8  | 233 | 6.01  |
| L. Middle Frontal Gyrus (BA6)                | -25 | -11  | 61  | 147 | 6.93  |
| <i>Temporal regions</i>                      |     |      |     |     |       |
| R. Middle Temporal Gyrus (BA21)              | 66  | -29  | -5  | 153 | 11.11 |
| R. Uncus / Inf. Temporal Gyrus (BA36/20)     | 19  | -2   | -49 | 124 | 5.34  |
| L. Middle Temporal Gyrus (BA21)              | -74 | -45  | 1   | 422 | 21.85 |
| L. Fusiform Gyrus (BA37)                     | -54 | -51  | -26 | 185 | 5.10  |
| <i>Parietal regions</i>                      |     |      |     |     |       |
| R. Postcentral Gyrus                         | 64  | -14  | 26  | 223 | 4.91  |
| R. Inf. Parietal /Supramarginal Gyrus (BA40) | 64  | -43  | 27  | 110 | 6.38  |
| L. Inferior Parietal Lobule                  | -69 | -64  | 41  | 172 | 7.23  |
| L. Postcentral Gyrus                         | -79 | -13  | 22  | 86  | 6.20  |
| <i>Occipital regions</i>                     |     |      |     |     |       |
| R. Inferior Occipital Gyrus (BA18)           | 47  | -88  | -16 | 221 | 6.65  |
| R. Cuneus / Lingual Gyrus                    | 3   | -111 | -15 | 113 | 5.52  |
| L. Middle Occipital Gyrus (BA18/19)          | -29 | -104 | 17  | 569 | 6.23  |
| L. Lingual Gyrus                             | -5  | -104 | -29 | 180 | 5.04  |
| <i>Limbic regions</i>                        |     |      |     |     |       |
| R. Anterior Cingulate Gyrus (BA32)           | 7   | 27   | 33  | 110 | 6.07  |

---

## **CHAPITRE III : ARTICLE 2**

### 3.1 Apport des co-auteurs

**Jessica Pineault** a procédé à la rédaction de la revue de littérature, a élaboré les objectifs et hypothèses de recherche, a participé au développement de la tâche expérimentale, a contribué à recruter les participants, a réalisé l'évaluation neuropsychologique et a procédé à l'administration du protocole expérimental en MEG pour la majorité des participants âgés et pour la patiente APPvs, a complété l'ensemble des pré-analyses MEG sur la base des résultats des participants, a participé à la réalisation des analyses statistiques, a interprété les données, a rédigé l'article scientifique ci-après et a complété la soumission de celui-ci au journal scientifique.

**Pierre Jolicoeur** a été impliqué, à titre de co-directeur de recherche, dans chacune des étapes de la réalisation du projet (se référer à la section ci haut).

**Stephan Grimault** a contribué à l'élaboration et au développement de la tâche expérimentale, à la réalisation des analyses statistiques de localisation de source sur les données MEG et à l'interprétation des résultats qui ont découlé de ces analyses.

**Jacinthe Lacombe** a contribué au recrutement, à l'administration du protocole et à l'évaluation neuropsychologique de quelques participants âgés et de la patiente (conjointement avec JP).

**Simona Maria Brambati** a contribué à la réalisation et à l'interprétation des analyses statistiques en VBM.

**Céline Chayer** a contribué au recrutement et à l'évaluation neurologique de la patiente APPvs.

**Sven Joubert** a été impliqué, à titre de directeur de recherche, dans chacune des étapes de la réalisation du projet (se référer à la section ci haut)

# **Neural Substrates of Semantic Processing in Semantic Variant Primary Progressive Aphasia: A magnetoencephalography (MEG) case study**

Jessica Pineault <sup>1,2</sup>, Pierre Jolicoeur <sup>1,2</sup>, Stephan Grimault <sup>3,4</sup>, Jacinthe Lacombe <sup>1,2</sup>,  
Simona Maria Brambati <sup>1,2</sup>, Céline Chayer<sup>5,6</sup> et Sven Joubert <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Département de psychologie (Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition), Université de Montréal, Montréal, Canada.

<sup>2</sup> Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Canada.

<sup>3</sup> Centre National de la Recherche Scientifique, CNRS, Marseille, France.

<sup>4</sup> PERFORM Centre, Université Concordia, Montréal, Canada.

<sup>5</sup> Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

<sup>6</sup> Service de neurologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (QC), Canada

*Manuscrit soumis à la revue Neurocase*

## **Abstract**

Despite a well-documented pattern of semantic impairment in svPPA, the patterns of brain activation during semantic processing in svPPA still remain poorly understood. In the current study, one svPPA patient (EC) and six elderly controls carried out a basic semantic categorization task while their brain activity was recorded using magnetoencephalography (MEG). Despite similar behavioral performance, EC showed hyperactivation of the left inferior temporal gyrus (ITG) and right anterior temporal lobe (ATL) relative to controls. This suggests that peri-atrophic regions within the ATL region may support remaining semantic abilities.

**Keywords:** semantic memory; single-case study; semantic variant primary progressive aphasia; functional neuroimaging.

## Introduction

Semantic variant primary progressive aphasia (svPPA), previously described in the literature as semantic dementia, is a neurodegenerative disorder characterized by an insidious breakdown of conceptual knowledge (Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992; Snowden, Goulding, & Neary, 1989; Warrington, 1975). While anomia and single-word comprehension deficits constitute core clinical diagnostic criteria of svPPA, other criteria also include impaired object knowledge and surface dyslexia / dysgraphia, while speech production and repetition are preserved (Gorno-Tempini et al., 2011). Impairment on non-verbal semantic tasks, which do not require naming or verbal comprehension (e.g. object-use knowledge), is also present. In fact, the semantic impairment in svPPA typically affects all modalities of reception and expression, reflecting a gradual loss of central conceptual knowledge (Brambati et al., 2009; Patterson, Nestor, & Rogers, 2007). Another striking characteristic of the semantic impairment in svPPA is that it is quite selective, at least in the early stage of the disease. Other cognitive functions such as perception, attention, executive functioning/problem solving, episodic memory, as well as the grammatical/phonological aspects of language, remain relatively preserved until later stages of the disease (Hodges & Patterson, 2007; Snowden et al., 2001).

The conceptual loss observed in svPPA is sensitive to specific properties of words, such as frequency/familiarity, prototypicality, and the level of specificity (taxonomy) of semantic processing required for these concepts (Ralph, Jefferies, Patterson, & Rogers, 2017; Rogers et al., 2006). Regarding taxonomy, knowledge of properties that allow to individuate a specific concept from its semantic neighbors (e.g. a husky has blue eyes) is more vulnerable to decline than knowledge about properties shared by related concepts of the same category (e.g. a husky has four legs). Therefore, patients are more impaired on tasks that require objects to be classified with greater precision (Patterson et al., 2007; Ralph & Patterson, 2008). This taxonomic impairment has been documented in an array of tasks recruiting various input/output modalities (naming, word–picture matching, drawing, object recognition, coloring, lexical decision, and object use (Papagno & Capitani, 2001; Patterson et al., 2006; Rogers et al., 2004; Snowden, Neary, & Mann, 1996; Warrington, 1975). It is also observed during spontaneous speech in svPPA patients, who tend to gradually replace the specific terms previously used to describe objects by more general words (e.g. *thing*), thus affecting their conversational intelligibility.

From a neuroanatomical standpoint, svPPA is marked by an extensive pattern of asymmetric bilateral gray and white matter degeneration, which typically begins (and is most prominent) on the lateral and ventral surfaces of the left anterior temporal lobe (ATL), but eventually progresses to include a larger portion of the temporal and inferior frontal cortices (Brambati et al., 2009; Desgranges et al., 2007; Diehl-Schmid, Onur, Kuhn, Gruppe, & Drzezga, 2014; Hodges & Patterson, 2007; Whitwell & Josephs, 2012). More precisely, studies have shown, particularly in the early stage, a localized loss of 50 to 80% of gray matter volume on the inferolateral surface of the ATL (Hodges & Patterson, 2007), as well as a number of alterations in the white matter tracts that connect anterior temporal regions to frontal (uncinate, arcuate fasciculi) and posterior temporal / occipital (inferior longitudinal fasciculi) regions (Acosta-Cabronero et al., 2011; Tu, Leyton, Hodges, Piguet, & Hornberger, 2016). Furthermore, a direct relation between hypometabolism in anterior temporal regions (PET, i.e. functional damage) and atrophy of the same regions (MRI; i.e. structural damage) has been established (Diehl et al., 2004). As the disease progresses, hypometabolism is also noticeable in the orbitofrontal cortex, which is anatomically close to the affected areas, and is associated with behavioural disturbances in patients (e.g. mental rigidity, selfishness) (Cavada & Schultz, 2000; Desgranges et al., 2007). More recently, alterations in the connectivity between regions of the semantic network have also started to emerge from concerted research efforts; studies suggest that, while neurodegeneration in svPPA originates in the left temporal pole, it appears to target preferentially the brain regions that are closer and more strongly connected to this region with disease progression (Collins et al., 2016). Therefore, behavioural deficits in svPPA could also result from this progressive “disconnection” pattern targeting the semantic network.

Due to the relatively circumscribed nature of semantic deficits in svPPA (at least in the early stages), and to the predominant underlying ATL atrophy, this syndrome has served as a critical pathological model of semantic memory (Patterson et al., 2007; Ralph et al., 2017). According to the most recent version of this model (Ralph et al., 2017), the deployment of semantic knowledge in a variety of verbal and non-verbal everyday tasks relies on two interacting neural systems; the first is a representational one, while the second is associated with controlled/executive semantic processes. The *representational* system relies on the concerted interaction of a widely distributed neural network, in which sensory, motor, linguistic and



affective sources of information (also referred to as the “spokes”) are combined to form an integrated, amodal, representation. In accordance with the behavioural deficits and atrophy patterns documented in svPPA, the bilateral ventrolateral ATL region is considered to be the convergence site (a “hub”) where the semantic information is processed at a conceptual level (Patterson et al., 2007; Ralph et al., 2017). This framework also postulates that semantic function varies in a graded manner across specific ATL subregions adjacent to the amodal hub. For instance, because of its preferential connection to visual systems, the medial portion of ATL responds more to visual / concrete concepts, as opposed to the anterior superior temporal sulcus / gyrus, which shares a greater connection to the language systems (Ralph et al., 2017; Visser & Ralph, 2011). The second *control* system was more recently introduced to the model, and is largely based on the study of patients with stroke aphasia (Jefferies & Lambon Ralph, 2006; Ralph et al., 2017). This system manipulates activation within the representational system to generate inferences and behaviours that are tailored to each specific context (Ralph et al., 2017). From an anatomical standpoint, it relies on regions such as the anterior cingulate-ventromedial prefrontal cortex, the posterior middle temporal gyrus (pMTG), the intraparietal sulcus and the pre-supplementary motor area, which are involved in strategic processes such as the manipulation and the controlled retrieval of semantic information from the semantic store (Jefferies & Lambon Ralph, 2006; Noonan, Jefferies, Visser, & Ralph, 2013; Whitney, Kirk, O'sullivan, Lambon Ralph, & Jefferies, 2010). Due to its widely distributed nature, the semantic network is known to be relatively robust and resistant to neural damage. As demonstrated through an array of patient studies and more recently through carefully constructed computational models, while unilateral damage is associated with a slight decrease in performance (i.e. longer reaction times (RT), greater anomia, etc.), the intact demi hub appears to remain as operative as when the network was fully intact; it is therefore allowed to dominate performance, compensating for the decreased contribution of the damaged side. However, when both demi hubs are damaged, as is typically the case in later stages of the disease in svPPA, semantic processing is disrupted throughout, which results in much more significant impairment (Ralph et al., 2017; Schapiro, McClelland, Welbourne, Rogers, & Ralph, 2013).

To date, a number of studies have explored the semantic disturbances associated with structural alterations (gray matter loss) of the ATLs in svPPA patients (Adlam et al., 2006; Chan

et al., 2009; Chen et al., 2017; Kumfor et al., 2016; Ralph, McClelland, Patterson, Galton, & Hodges, 2001; Seeley et al., 2005). However, the functional correlates underlying semantic processing in svPPA remain poorly understood. In fact, very few studies have studied the dynamics of the brain regions underlying either impaired semantic processing or preserved (residual) semantic processing in svPPA (e.g. in the context of semantic tasks tapping superordinate properties of concepts). Among the few, Mummery et al. (1999) measured PET activation associated with a semantic decision task in svPPA patients. Consistent with their impaired semantic performance, hypoactivation of the left ATL and posterior inferior temporal lobe was documented in svPPA patients, relative to controls. However, relative to an equivalent visual task, they observed an increase in functional activation within the frontal regions and the bilateral ATL (more precisely, left anterior superior temporal gyrus (BA21) and right temporal pole (BA38)). Therefore, the results obtained from this study appear to provide some evidence that while semantic memory is indeed altered in svPPA patients, “residual” semantic processing abilities may elicit an additional recruitment of homologous and peri-atrophic temporal regions, as well as an increase in demands on the “*controlled*” semantic system (i.e. parietal / frontal regions). Other functional neuroimaging studies of svPPA patients focused on the semantic mechanisms associated with reading, in an attempt to identify the neuronal substrates underlying reading aptitudes in the context of normal and pathological aging (Wilson et al., 2008). In line with the behavioural manifestations of “surface dyslexia” observed in svPPA, results showed an increased activation of the left intraparietal sulcus, a region normally associated with subword mapping from orthographic to phonological representations, while patients were reading low-frequency/irregular words (Wilson et al., 2008). This suggests that svPPA patients become increasingly dependent on subword orthographic-to-phonological processes (an alternative reading route) when knowledge related to the concept is impaired, suggesting compensation mechanisms at play.

The aim of the current study was to conduct an *in vivo* investigation of the brain mechanisms associated with semantic processing in a case of svPPA, who presented with relatively circumscribed atrophy of the left ATL. More specifically, using a basic semantic categorization task of man-made and biological entities requiring processing at a superordinate level, our aim was to gain a better understanding of the neural substrates underlying *residual*

semantic processing in svPPA. We used magnetoencephalography (MEG), a non-invasive imaging technique used to record the magnetic fields generated by cortical electric activity. In contrast to other neuroimaging techniques such as fMRI, MEG has excellent temporal resolution. Another crucial advantage of MEG is that it allows a more accurate recording of the signal in the ATL region (i.e. the temporal poles), which is susceptible to significant signal reduction and has been found difficult to activate in classic fMRI protocols (Noppeney & Price, 2004; Visser, Jefferies, & Ralph, 2010). The fMRI signal is distorted near air-filled cavities, such as the sinuses, due to discrepancies in the magnetic susceptibility across different tissue types (“susceptibility artifact”) (Devlin et al., 2000; Schmithorst, Dardzinski, & Holland, 2001; Smith, Matthews, & Jezzard, 2001)

To this end, the patterns of brain activation associated with a semantic judgment task involving the presentation of pictures of objects and animals were investigated in a svPPA patient and in a control group of healthy older adults matched for age and education. Prior to the presentation of each picture, the written name of a category (animal, tool, fruit/vegetable or means of transportation) was presented on the screen and each participant was instructed to correctly categorize the objects (e.g. the picture of a dog had to be matched with the written category “animal”). We focused on the signal around the N400, a component elicited by material requiring access to semantic memory and hence associated with semantic processing (Marinković, 2004). Initially described by Kutas and Hillyard (1984), the N400 has since then been extensively studied and is now conceptualized as a cortical response reflecting the activity of brain regions part of the semantic network following the presentation of a word or an image, regardless of modality (Kutas & Federmeier, 2000, 2011). The N400 is namely generated within the left ATL (Lau, Phillips, & Poeppel, 2008; Luck, 2005) and thus appears to reflect a specifically semantic (amodal) process (Besson, Magne, & Regnault, 2004; Kutas & Federmeier, 2011).

From a behavioral standpoint, our main hypothesis was that the svPPA patient would show relatively poorer performance than healthy controls in terms of accuracy and RT on the semantic task. We also predicted that MEG would reveal a disruption of the N400 component in the svPPA patient, associated with abnormal patterns of functional activation within key

regions of the semantic network (including the ATL, IPC and the pMTG). Namely, given the ATL atrophy in svPPA, we hypothesized that other regions of the semantic network would respond to a greater extent in the svPPA patient during the task, reflecting a pattern of functional compensation and allowing for residual semantic processing to occur.

## **Methods**

### ***Participants***

One svPPA patient and one group of six healthy elderly controls (HC) matched for age and education were recruited the current study. All subjects gave written informed consent before taking part to the protocol, which was approved by the Research Ethics Board of the Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (IUGM). Because semantic tests are particularly sensitive to cultural background, all participants included in the study were required to have lived in Quebec for the previous 40 years (at least) and spoke French as their native tongue.

***Patient.*** EC is a right-handed French-speaking woman, with 13 years of education. Retired and aged 67-year-old at the time of testing, she was a former elementary school teacher. At the time of the study, she had already been an outpatient of the Memory Clinic of the IUGM in Montreal for two years. She was initially referred to the Clinic because she complained of word-finding difficulties, which had begun about two years earlier. The svPPA diagnosis was established by the neurologist (CC) based on current clinical criteria (Gorno-Tempini et al., 2011; Gorno-Tempini et al., 2004). EC was able to carry out independently many of her everyday activities. For instance, she drove and managed her budget alone, took part on a regular basis to “aquagym” lessons and was very much involved in her religious community. EC was quite introverted and rarely initiated conversation, but was described as an independent, proud and somewhat stubborn woman by her relatives, who confirmed that these personality traits were present prior to her svPPA diagnosis. EC was very aware of her deficits and verbalized concern about how they would impact her performance on some of the neuropsychological tasks (i.e., semantic). An exhaustive neuropsychological assessment was carried out over several sessions; EC’s exhaustive neuropsychological assessment was reported in a previous

publication, as she had later undergone a personalized semantic memory intervention (Bier et al., 2011).

***Healthy elderly controls.*** The control group included 6 healthy elderly individuals (1M, 5F; mean age = 69.33, SD = 3.78), who had completed an average of 14.83 years of education (SD =3.71). They were matched to patient EC for age and education level, and with normal cognitive function, as verified through a standard neuropsychological assessment. Controls were recruited via the CRIUGM participant database and through written public announcements. A Mann-Whitney U test indicated that the control group did not differ significantly from EC in terms of age ( $U = 5.5, z = 1.038, p = .571$ ) or education ( $U = 3, z = 0, p = 1$ ). Basic exclusionary criteria for both EC and the control group included a history of systemic or neurological disease, past or current psychiatric illness, traumatic brain injury, history of alcoholism, untreated medical or metabolic condition, general anaesthesia in the last year, as well as uncorrected hearing and/or vision problems. The results of the brief neuropsychological assessment, including comparisons with EC's scores, are included in **Table 1**.

### ***Semantic decision task***

This computerized task was developed in the Laboratory and specifically adapted to MEG. It was devised to evaluate the integrity of semantic processing through a semantic categorization task addressing knowledge of everyday objects. Stimuli were back projected on a computer screen located at eye level at a distance of 60 cm from the subject in the MEG using the E-Prime software (Psychology Software Tools, Pittsburg, PA). Stimuli were presented one by one. Stimuli consisted of 192 high resolution coloured photographs of everyday objects belonging to four semantic categories: animals, transportation, fruits/vegetables and tools. All pictures were equivalent in terms of resolution (number of pixels), size and luminosity, and contained no contextual clue which may have helped participants in their decisions (i.e. no background information).

The semantic decision task was administered to each subject individually during a two-hour meeting in the MEG lab located in the Université de Montréal Psychology Department. Upon arrival, participants were tested for MEG compatibility before they were given the

instructions relative to the computerized task. Once installed into the magnetically shielded room, each participant completed a testing session consisting of 48 practice trials followed by 192 experimental trials. Each trial started with concise written instructions reminding the participants to keep their eyes fixated on the cross located at the centre of the screen and to blink only once feedback was given to them. Participants initiated trials by pressing simultaneously with their thumbs on both side buttons on the side of the response case. At the beginning of each of the four blocks, the written name of a semantic category (e.g., ‘animal’) was presented on the screen during 1000ms. Participants were instructed to decide if each of the 48 stimuli presented subsequently for a duration of 500ms belonged to that semantic category and to provide an answer by pressing the appropriate key on the response cases. Each of the 96 images (24 per category) was presented twice in the experiment: once in a congruent condition (e.g. *animal – tiger*) and once in an incongruent condition (e.g. *tool – tiger*). Participants were given 2500ms to respond and were instructed to respond as accurately yet as quickly as possible after each stimulus presentation. The order of blocks and the hand used to for each type of answer (matching, non-matching) was counterbalanced between subjects, as well as the order of presentation of the stimuli in each 48-trial block, which was randomized for each subject. To minimize the impact of performance anxiety and ensure that participants remained focused throughout the task, feedback relative to accuracy was not given. The only feedback shown to them was a blank circle post-response, informing them that their answer had been correctly recorded (refer to **Figure 2** for a schematic representation of a trial design).

### ***Data Acquisition***

***MEG data.*** The participants’ functional brain activity was recorded while they completed the semantic decision task using a whole-head CTF-VSM 275 sensors MEG system in a magnetically shielded room. MEG signals were acquired continuously during the task at a sampling rate of 1200 Hz. Prior to recording, subjects were screened for MEG artifacts (dental work/metal implants). When necessary, plastic lenses were installed on the subjects’ eyes to avoid magnetic perturbations from the metal parts of their personal glasses and ensure their optimal visual processing of the stimuli during the task. Bipolar electrooculogram (EOG)

(electrodes placed at the left and right canthi for horizontal EOG and above and below the left eye for vertical EOG) as well as unipolar ECG were also recorded.

**Structural MRI.** Following the MEG protocol, each control and aMCI participant underwent a high resolution anatomical MRI using an optimized MPRAGE protocol with a 3.0 T Siemens TRIO MRI (Siemens, Erlanger, Germany) located at the Unité de neuroimagerie fonctionnelle in the Research Centre of the IUGM ([http://www.unf-montreal.ca/siteweb/Home\\_en.html](http://www.unf-montreal.ca/siteweb/Home_en.html)). A volumetric magnetization prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sequence was used to acquire high-resolution T1-weighted 3D anatomical images, using the following parameters: TR=2.3s, TE=2.94ms, TI=900ms, flip angle=9°, FOV=240×256, voxel size = 1×1×1.2mm<sup>3</sup>. An 8-channel head coil was used. The scans were then used to constrain source localization analyses of the MEG data. Using their respective MRI images, a 3D representation of each subject's cortex was realized through mathematical morphometry (refer to the *Source localization* section for more details).

### **Data Analyses**

**Behavioural Data.** Response times and number of correct responses were averaged across each participant to allow comparison with patient EC. Items left unanswered were recorded as incorrect responses. Mann-Whitney U tests were performed on both accuracy and response times.

**Voxel-based morphometry.** VBM was applied to detect regional gray matter (GM) atrophy in the patients compared to 20 age-matched healthy controls. TVBM analyses were conducted using SPM12 software package (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). The images were segmented into gray (GM) and white (WM) matter. Affine registered tissue segments were used to create a custom template using the DARTEL (diffeomorphic anatomical registration using exponentiated lie algebra) approach, including the image of the patient and of the control group (Ashburner, 2007). For each participant, the flow fields calculated during the DARTEL template creation step were applied to each participant's GM image. The VBM analysis was based on modulated GM images, where the GM value for each voxel was multiplied by the Jacobian determinant derived

from spatial normalization to preserve the total amount of GM from the original images (Ashburner & Friston, 2000). The resulting modulated and normalized images were then smoothed with a Gaussian kernel of 8 mm FWHM. A t-test was used to compare the pre-processed image of the patient to the control group, in order to obtain and visualize the pattern of GM atrophy of the patient. A significance threshold of  $p < 0.001$  uncorrected was applied.

**MEG Data.** MEG analyses were conducted using CTF tools, BrainVisa (<http://brainvisa.info>) and AFNI software (Cox, 1996). Third-order gradient noise reduction (computed with CTF software) and low-pass filter at 20 Hz was applied to all MEG signals before segmentation. Subsequently, signals were segmented according to the chosen time window (-200 to 1000ms relative to the onset of the stimulus) with the 200ms preceding stimulus onset used as a baseline period. Trials with eye movement were systematically removed following a careful inspection of the vertical and horizontal EOG traces. Trials with large movement artifacts, such as head motion exceeding 5 mm from baseline recording and other external noise were removed as well. Only trials with a correct response were included in the following brain signal analyses.

Because the task was aimed to assess EC's ability to adequately categorize objects, a specific time window reflecting this type of semantic processes was selected based on visual inspection of maps displaying the averaged MEG signal, as well as supporting evidence in the literature. This time window, extending from 495ms to 695ms, was determined as the probable latency of the N400 component, which is known to reflect the semantic processing of meaningful semantic stimuli (Kutas & Federmeier, 2011; Kutas & Hillyard, 1984; Lau et al., 2008). Previous ERP studies documenting the particularities associated with semantic processing in aging have demonstrated that the peak latency of this component is generally delayed, supporting our choice of a slightly delayed and extended time window range (Federmeier & Kutas, 2005; Federmeier, Van Petten, Schwartz, & Kutas, 2003; Giaquinto, Ranghi, & Butler, 2007; Harbin, Marsh, & Harvey, 1984; Kutas & Iragui, 1998; Taler, Klepousniotou, & Phillips, 2009). Subsequently, MEG signals were averaged over time for this preselected time window (495 to 695ms), for every participant and each trial.



**Source localization.** Source localization analyses were performed on these averaged MEG signals using the maximum entropy on the mean method (MEM) (Amblard, Lapalme, & Lina, 2004; Grova et al., 2006). This method is a cortically constrained distributed source-localization approach. The cortical surface was segmented from each anatomical MRI scan using BrainVisa software (<http://brainvisa.info>). Approximately 4000 sources were distributed over the entire cortical surface, and these local sources were used in distributed source localization analyses, which were conducted separately for each participant and every trial. Following the analyses of the localizations performed on a participant-wise basis, the following procedure was used to perform a group analysis of the localization. Each cortical-surface localization map was interpolated in the volume MRI image for each subject and the resulting image was smoothed using a Gaussian filter with an 8 mm FWHM (full width at half maximum). Finally, all the images were normalized to a common template in Talairach space (ICBM 152, Montreal Neurological Institute) using SPM2.

**Statistical analyses.** Covariation analyses were performed using a General Linear Model (AFNI) considering the normalized source-localization maps. Because of limitations in the AFNI software in terms of the GLM size (the number of lines considered in the analysis), a subset of 110 trials per subject was included in the GLM (fifty-five trials per condition for each participant, for a total of 770 entries). Comparisons between EC and the control group were performed using a voxel-wise threshold at  $p \leq .05$ , corrected for multiple comparisons with false discovery rate (FDR) method (Benjamini & Hochberg, 1995). Clusters of voxels with a volume of at least  $632 \text{ mm}^3$  ( $t = 2.607$ ) were considered as statistically significant based on these criteria.

## Results

**Semantic decision task.** Both EC (accuracy score = 95%,  $M_{RT} = 1003.43\text{ms}$ ) and the healthy controls ( $M_{accuracy\ score} = 94.83\%$ ,  $M_{RT} = 891.71\text{ms}$ ) performed exceptionally well on the semantic task. Thus, Mann-Whitney U tests conducted on the behavioural data collected during the task showed no significant differences in terms of total accuracy scores ( $U = 2.5$ ,  $z = -.255$ ,  $p = .857$ ) or mean response time ( $U = 5.0$ ,  $z = -.1$ ,  $p = .571$ ).

**Voxel based morphometry.** Patient EC showed a pattern of significant gray matter

atrophy extending throughout the left ATL. More precisely, atrophy encompassed the anterior portion of the superior, middle and inferior temporal gyrus, as well as the temporal pole and the left hippocampal region (refer to **Table 2** and **Figure 3** for an exhaustive representation of the atrophied structures).

**Functional (MEG) activation.** Direct contrasts were carried out between EC and the control group on a time window stretching from 495-695ms (see *Methods* for more details). Maps of mean functional activation for both groups are displayed in **Figure 4**. Despite performing equally well in the MEG task, as expressed by accuracy scores, a pattern of bilateral temporal lobe hyperactivation was found in EC relative to the control group. In contrast, no significantly greater pattern of hyperactivation was found in the control group relative to EC. More specifically, EC activated the left ITG as well as the right ITG/ATL to a greater extent than the control group. Localization maps depicting those differences are shown in **Figure 5**, while peaks of hyperactivation are listed in **Table 3a**. The Talairach coordinates and Brodmann area labels were provided by AFNI software (Cox, 1996). Also, although not statistically significant, a difference approaching significance ( $q \leq .11$  FDR) was found between conditions (incongruent>congruent) in the right ATL region (**Table 3b**). However, additional analyses revealed a pattern of *group x condition* interaction. More precisely, in both groups, subtracting the cortical activity generated in the congruent condition from the cortical activity generated in the incongruent condition resulted in a typical “N400 effect” pattern (incongruent>congruent) within the right ATL; this N400 effect was, however, intensified (incongruent>>congruent) for patient EC. Within the left ATL region, while a typical N400 effect pattern was observed for the control group (incongruent>congruent), the opposite pattern was observed for patient EC (whereas processing of congruent stimuli with the context appeared to generate greater activation than incongruent ones; congruent>>incongruent). Localization maps depicting those differences are shown in **Figure 6**.

## **Discussion**

In the current study, we used MEG to conduct an *in vivo* investigation of the brain mechanisms associated with semantic processing in a case of svPPA. To this aim, one svPPA patient (EC) and a control group of healthy seniors strictly matched for age and education

completed a computerized semantic categorization task while their neural activity was recorded with the MEG system. Surprisingly, the performance of patient EC and of the control group was strictly identical at the behavioral level. At the brain level, however, EC activated the left and right ATL region to a greater extent than the control group. At the behavioral level, these results may seem surprising at first glance, considering the magnitude of EC's impairment on neuropsychological measures of semantic memory (see **Table 1**). However, even though semantic impairment in svPPA is found across a wide range of neuropsychological tasks, overall performance of patients has been shown to depend on the level of specificity required by the semantic task (Rogers et al., 2006; Rogers & Patterson, 2007; Rogers, Patterson, Jefferies, & Ralph, 2015). For instance, svPPA patients are known to perform fairly well on tasks requiring a relatively coarse, domain-level categorization of the stimulus (for instance, knowing that a *Chihuahua* is an animal but that a *carrot* isn't), as opposed to a more precise classification (knowing that a *Chihuahua* is a *dog* and not a *cat*) or subordinate-level classification (knowing that a *Chihuahua* is a *Chihuahua* but that a *Yorkshire* isn't). This can be explained by the fact that discriminating concepts with a higher degree of overlap (i.e. concepts within the same basic- or subordinate-level category) is known to exert increased demands on identification and differentiation processes at the level of both semantic and perceptual processing (Ikeda, Patterson, Graham, Ralph, & Hodges, 2006; Tyler & Moss, 2001; Tyler et al., 2004), as opposed to concepts with little overlap (for instance, items belonging to different domains) which lead to different responses, and for which even an imprecise/weakly-specified or partial conceptual representation can translate into an appropriate response or behavior (Hodges et al., 1992; Pobric, Jefferies, & Ralph, 2007; Rogers et al., 2006). Accordingly, recent studies have demonstrated that the level of specificity required by the task may influence the degree to which the ATLs are activated. In this regard, although the ATLs are preferentially recruited when concepts are processed at a specific (subordinate) level (Grabowski et al., 2001; Patterson et al., 2007), they remain involved to a lesser extent during processing of concepts at the domain (superordinate) level (Pobric et al., 2007; Ralph, 2014; Rogers et al., 2006; Visser & Ralph, 2011). For instance, Rogers and Patterson (2007) showed that, while healthy controls are faster and more accurate at categorizing items at the basic level (for example, *dog*) relative to a more general (for example, *animal*) or specific level (for example, *Chihuahua*), patients with svPPA show the opposite pattern and are more impaired when basic-level classification is required by

the task. Such findings suggest that semantic tasks that require a distinctive classification of closely related stimuli (semantic neighbors) place particularly strong demands on the ATL region, which is affected in svPPA. Because of the ATL implication in generalizing/differentiating between concepts, it becomes difficult for patients, as the disease progresses, to differentiate between similar/neighbouring concepts on the basis of idiosyncratic details, since the damaged semantic system is no longer able to generate sufficiently precise conceptual representations to support these processes. Nevertheless, the degraded system is still able to generate an adequate response when it comes to more general/common characteristics, because their high level of resemblance within a conceptual category makes them more readily accessible and less vulnerable to damage (Marques & Charnallet, 2013; Murre, Graham, & Hodges, 2001; Rogers et al., 2015). In the case of the semantic judgment task used in the current study, there was little overlap across the different categories (e.g. *Animals* vs. *Tools*), therefore stimuli could be processed at a very basic, superordinate level and still yield the right answer. Thus, patient EC could have relied on coarse knowledge to accomplish the task, or on a general criterion (e.g. edible = fruit/vegetable or has eyes = animal) to guide her decisions for each category, which may explain why she performed so well on the task despite showing significant atrophy of the ATL region.

The main goal of this study was to investigate the neural correlates associated with semantic processing in svPPA using MEG, a neuroimaging technique offering both excellent temporal and spatial resolution. Analyses of the patterns of functional neural activity associated with semantic processing revealed differences between EC and the control group. Firstly, patient EC activated the bilateral ATL region to a greater extent than the control group. Secondly, no brain regions showed significant hypoactivation in EC relative to the control group. Finally, the control group did not activate any region to a greater extent than EC (see maps of activation for the control group in **Figure 5**). EC's pattern of functional hyperactivation suggests that semantic processing in svPPA exert demands on peri-atrophic and homologous ATL regions. These results are similar to those found by Mummery et al. (1999). Despite these similarities, the svPPA patients in their study also showed hypoactivation of the left ITG and right temporo-parietal junction, which was not the case in the current study. In addition, the patients' performance was significantly lower than that of the control group, leading the authors to

conclude that the additional recruitment of right temporal structures proved insufficient to counterweight ongoing neurodegenerative processes and allow svPPA patients to process semantic information as effectively as healthy seniors. In addition, the authors also observed an increase in activation of prefrontal regions (BA44/45/47/6) in their svPPA patients compared to controls, which was not replicated in the current study. The involvement of prefrontal regions in semantic control is fairly well established (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009; Noonan et al., 2013; Ralph et al., 2017). This pattern of prefrontal cortex hyperactivation was interpreted by the authors as a reflecting task difficulty and increased demands on the executive mechanisms of selection, discrimination and strategic control underlying the retrieval of information in long-term memory (Mummery et al., 2000). Such mechanisms are considered necessary to select the best answer between very similar concepts (within the same basic-level category). Within the context of the present study, it is possible that the relatively simple degree of semantic processing to carry out the task did not exert significant demands on the prefrontal-based semantic controlled mechanisms.

Furthermore, the pattern of functional hyperactivation found in patient EC involving peri-atrophic regions in the left ATL as well as additional contralateral activation in the more preserved right ATL may reflect a mechanism of functional compensation, by which EC is able to achieve a similar level of performance as healthy elderly individuals. This suggests that despite significant structural loss in this key region of the semantic network, residual abilities underlying successful coarse/domain-level semantic processing in this patient may be underpinned by the additional recruitment of peri-atrophic regions and homologous regions within the ATL. Although operational criteria to define compensation in the context of pathological aging are still debated, compensation in neurodegenerative disease is increasingly recognized as taking place when patients' behavioural performance remains similar to that of the normal population in the presence of structural degradation (Barulli & Stern, 2013; Gregory et al., 2017; Scheller, Minkova, Leitner, & Klöppel, 2014). In the current case study, it is possible that compensatory processes were at play in this svPPA patient because atrophy was strongly left-lateralized and the right ATL region sustained minimal damage (see **Table 2** and **Figure 3**). There is indeed increasing evidence highlighting the importance of bilateral ATL involvement in semantic processing (Bi et al., 2011; Ralph et al., 2017; Rice, Lambon Ralph, &

Hoffman, 2015; Schapiro et al., 2013). In addition, studies have documented the mechanisms by which additional recruitment of the less damaged contralateral demi hub allows to help compensate (at least in part) for the decreased contribution of the damaged hub in the context of neural insult (Binney & Ralph, 2015; Schapiro et al., 2013). For instance, in a recent TMS study conducted on healthy participants, Binney and Ralph (2015) used rTMS to suppress left ATL activity, while recording neural activity (using fMRI) as they completed a semantic judgment task. Their results shed some light on the dynamics of the unperturbed semantic system, by demonstrating that while task performance was initially underpinned by the bilateral ATL region, network activity became essentially unilateral with time (left-lateralized in their case). This intrinsically-modulated change in the distribution of neural activity was interpreted as *“an initial generous allocation of processing resources preparing the system for the most challenging of (initially unknown) task demands, followed by a gradual decrease until the most parsimonious and efficient state of activity is reached”* (Binney & Ralph, 2015) p.179). However, following TMS-induced suppression of the left ATL activity, an active maintenance of activation was observed within the right ATL whereas, under normal circumstances, activity was observed to diminish over time. Therefore, it is possible that the increased activation of the right ATL regions in EC (relative to controls) may reflect a similar process of "up-regulation" of the contralateral regions following a predominantly left-lateralized breach of the semantic network (Binney & Ralph, 2015).

As evidenced by a pattern of *group x condition* interaction (see **Figure 6**), it is possible that the pattern of hyperactivation found may reflect different mechanisms with the left and right ATL in patient EC. The pattern of activation in the right ATL suggests a typical N400 effect, whereby the integration of incongruent (relative to congruent) information with context (semantic category) is associated with an increase in neural activity. Although amplified in EC relative to the control group, the activity found in this region is consistent with what has been reported concerning the role and distribution of the N400 effect in the literature (see Kutas and Federmeier (2011) for a review). Meanwhile, while a typical N400 effect was observed for the control group in the left ATL, a reversed, amplified N400 pattern was found for patient EC (i.e. integration of congruent stimuli with context resulted in greater activation than integration of incongruent stimuli). Thus, in line with the functional compensation hypothesis, it is possible

that semantic integration requires the deployment of additional neural resources within the semantic network when there is an incongruity between a stimulus and its context. Thus, this would require greater support/involvement (up-regulation) from the contralateral regions than in a semantically congruent context. In the latter case, it is possible that the left peri-atrophic ATL regions may be sufficient to ensure successful semantic performance. Nonetheless, the nature of the possible collaboration between peri-atrophic and contralateral regions within the left and right ATL, as well as their specific compensatory roles, will need to be further investigated in future studies in order to better understand the specific mechanisms at play.

Finally, the current study has some limitations which deserve to be mentioned. First of all, as is the rule with all single case studies, the results presented need to be interpreted carefully and should be replicated in a larger sample of svPPA patients in order to confirm the specific brain mechanisms described here. Longitudinal studies of svPPA patients may also bring valuable insights into our understanding of the evolution of compensatory mechanisms as the disease progresses. Finally, although beyond the scope of the current study, future studies could also investigate how varying levels of difficulty in the semantic tasks may impact resulting patterns of functional hyperactivation and compensation in the context of neurodegeneration. This may provide further insights regarding the functional mechanisms underlying the semantic network in pathological and normal aging.

## **Conclusion**

In summary, we investigated the neural correlates of semantic processing in a case of svPPA with predominantly left-lateralized atrophy and in a group of age and education-matched healthy older controls. Despite undistinguishable performance at the behavioral level (accuracy rates, RT), functional neuroimaging (MEG) analyses showed a pattern of significant hyperactivation within the left and right ATL region in the svPPA patient relative to the control group. No such patterns of hyperactivation were found within other regions of the semantic network, including semantic control regions (IPC, angular gyrus/pMTG). These results suggest that compensatory mechanisms within specific regions of the semantic network are at play in svPPA, allowing to successfully perform basic-level semantic tasks, despite damage to more fine-grained semantic processing. Results of the current study are also consistent with the idea

of a concerted and balancing role of the left and right ATL in semantic processing. Accordingly, the contralateral and perilesional portions of the ATL region may help compensate for decreased involvement of the damaged hub. Therefore, taken together, these results suggest that regions of the semantic network adjacent to atrophic regions may help compensate neurodegeneration in svPPA when some aspects of semantic processing are still possible.

### **Acknowledgments and funding**

The authors declare they have no actual or potential conflicts of interest that could prejudice or bias the results and outcomes reported in this manuscript. SJ and PJ were supported by the the Alzheimer Society of Canada. SJ was supported by a Chercheur boursier senior award from the Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQ-S) and JP was supported by a Canadian Institute of Health Research (CIHR) doctoral award.



## References

- Acosta-Cabronero, J., Patterson, K., Fryer, T. D., Hodges, J. R., Pengas, G., Williams, G. B., & Nestor, P. J. (2011). Atrophy, hypometabolism and white matter abnormalities in semantic dementia tell a coherent story. *Brain*, *134*(7), 2025-2035.
- Adlam, A.-L., Patterson, K., Rogers, T. T., Nestor, P. J., Salmond, C. H., Acosta-Cabronero, J., & Hodges, J. R. (2006). Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin? *Brain*, *129*(11), 3066-3080.
- Amblard, C., Lapalme, E., & Lina, J.-M. (2004). Biomagnetic source detection by maximum entropy and graphical models. *IEEE transactions on biomedical engineering*, *51*(3), 427-442.
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, *38*(1), 95-113.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, *11*(6), 805-821.
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in cognitive sciences*, *17*(10), 502-509.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the royal statistical society. Series B (Methodological)*, 289-300.
- Besson, M., Magne, C., & Regnault, P. (2004). Le traitement du langage. *L'imagerie fonctionnelle électrique (EEG) et magnétique (MEG): Ses applications en sciences cognitives*, 185-216.
- Bi, Y., Wei, T., Wu, C., Han, Z., Jiang, T., & Caramazza, A. (2011). The role of the left anterior temporal lobe in language processing revisited: evidence from an individual with ATL resection. *cortex*, *47*(5), 575-587.
- Bier, N., Macoir, J., Joubert, S., Bottari, C., Chayer, C., Pigot, H., . . . Team, S. (2011). Cooking “Shrimp à la Créole”: A pilot study of an ecological rehabilitation in semantic dementia. *Neuropsychological rehabilitation*, *21*(4), 455-483.
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, *19*(12), 2767-2796.

- Binney, R. J., & Ralph, M. A. L. (2015). Using a combination of fMRI and anterior temporal lobe rTMS to measure intrinsic and induced activation changes across the semantic cognition network. *Neuropsychologia*, *76*, 170-181.
- Brambati, S. M., Rankin, K., Narvid, J., Seeley, W., Dean, D., Rosen, H., . . . Gorno-Tempini, M. L. (2009). Atrophy progression in semantic dementia with asymmetric temporal involvement: a tensor-based morphometry study. *Neurobiology of aging*, *30*(1), 103-111.
- Cavada, C., & Schultz, W. (2000). The mysterious orbitofrontal cortex. Foreword. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 205-205.
- Chan, D., Anderson, V., Pijnenburg, Y., Whitwell, J., Barnes, J., Scahill, R., . . . Rossor, M. N. (2009). The clinical profile of right temporal lobe atrophy. *Brain*, *132*(5), 1287-1298.
- Chen, Y., Chen, K., Ding, J., Zhang, Y., Yang, Q., Lv, Y., . . . Han, Z. (2017). Brain network for the core deficits of semantic dementia: A neural network connectivity-behavior mapping study. *Frontiers in human neuroscience*, *11*.
- Collins, J. A., Montal, V., Hochberg, D., Quimby, M., Mandelli, M. L., Makris, N., . . . Dickerson, B. C. (2016). Focal temporal pole atrophy and network degeneration in semantic variant primary progressive aphasia. *Brain*, *140*(2), 457-471.
- Cox, R. W. (1996). AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and Biomedical research*, *29*(3), 162-173.
- Desgranges, B., Matuszewski, V., Piolino, P., Chételat, G., Mézenge, F., Landeau, B., . . . Eustache, F. (2007). Anatomical and functional alterations in semantic dementia: a voxel-based MRI and PET study. *Neurobiology of aging*, *28*(12), 1904-1913.
- Devlin, J. T., Russell, R. P., Davis, M. H., Price, C. J., Wilson, J., Moss, H. E., . . . Tyler, L. K. (2000). Susceptibility-induced loss of signal: comparing PET and fMRI on a semantic task. *Neuroimage*, *11*(6), 589-600.
- Diehl, J., Grimmer, T., Drzezga, A., Riemenschneider, M., Förstl, H., & Kurz, A. (2004). Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. *Neurobiology of aging*, *25*(8), 1051-1056.
- Diehl-Schmid, J., Onur, O. A., Kuhn, J., Gruppe, T., & Drzezga, A. (2014). Imaging frontotemporal lobar degeneration. *Current neurology and neuroscience reports*, *14*(10), 489.

- Federmeier, K. D., & Kutas, M. (2005). Aging in context: age-related changes in context use during language comprehension. *Psychophysiology*, *42*(2), 133-141.
- Federmeier, K. D., Van Petten, C., Schwartz, T. J., & Kutas, M. (2003). Sounds, words, sentences: age-related changes across levels of language processing. *Psychology and aging*, *18*(4), 858.
- Giaquinto, S., Ranghi, F., & Butler, S. (2007). Stability of word comprehension with age: An electrophysiological study. *Mechanisms of ageing and development*, *128*(11), 628-636.
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S., . . . Boeve, B. F. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, *76*(11), 1006-1014.
- Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., . . . Miller, B. L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, *55*(3), 335-346.
- Grabowski, T. J., Damasio, H., Tranel, D., Ponto, L. L. B., Hichwa, R. D., & Damasio, A. R. (2001). A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. *Human brain mapping*, *13*(4), 199-212.
- Gregory, S., Long, J. D., Klöppel, S., Razi, A., Scheller, E., Minkova, L., . . . Leavitt, B. R. (2017). Operationalizing compensation over time in neurodegenerative disease. *Brain*, *140*(4), 1158-1165.
- Grova, C., Makni, S., Flandin, G., Ciuciu, P., Gotman, J., & Poline, J. (2006). Anatomically informed interpolation of fMRI data on the cortical surface. *Neuroimage*, *31*(4), 1475-1486.
- Harbin, T. J., Marsh, G. R., & Harvey, M. T. (1984). Differences in the late components of the event-related potential due to age and to semantic and non-semantic tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *59*(6), 489-496.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *The Lancet Neurology*, *6*(11), 1004-1014.
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, *115*(6), 1783-1806.

- Ikeda, M., Patterson, K., Graham, K. S., Ralph, M. L., & Hodges, J. (2006). A horse of a different colour: do patients with semantic dementia recognise different versions of the same object as the same? *Neuropsychologia*, *44*(4), 566-575.
- Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2006). Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain*, *129*(8), 2132-2147.
- Kumfor, F., Landin-Romero, R., Devenney, E., Hutchings, R., Grasso, R., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2016). On the right side? A longitudinal study of left-versus right-lateralized semantic dementia. *Brain*, *139*(3), 986-998.
- Kutas, M., & Federmeier, K. D. (2000). Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends in cognitive sciences*, *4*(12), 463-470.
- Kutas, M., & Federmeier, K. D. (2011). Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annual review of psychology*, *62*, 621-647.
- Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1984). Brain potentials during reading reflect word expectancy and semantic association. *Nature*, *307*(5947), 161-163.
- Kutas, M., & Iragui, V. (1998). The N400 in a semantic categorization task across 6 decades. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *108*(5), 456-471.
- Lau, E. F., Phillips, C., & Poeppel, D. (2008). A cortical network for semantics:(de) constructing the N400. *Nature reviews. Neuroscience*, *9*(12), 920.
- Luck, S. J. (2005). An introduction to the event-related potential technique MIT press. *Cambridge, Ma*, 45-64.
- Marinković, K. (2004). Spatiotemporal dynamics of word processing in the human cortex. *The Neuroscientist*, *10*(2), 142-152.
- Marques, J. F., & Charnallet, A. (2013). The role of feature sharedness in the organization of semantic knowledge: insights from semantic dementia. *Neuropsychology*, *27*(2), 266.
- Mummery, C. J., Patterson, K., Price, C., Ashburner, J., Frackowiak, R., & Hodges, J. R. (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Annals of neurology*, *47*(1), 36-45.
- Mummery, C. J., Patterson, K., Wise, R. J., Vandenberg, R., Price, C., & Hodges, J. (1999). Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. *Brain*, *122*(1), 61-73.

- Murre, J. M., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2001). Semantic dementia: relevance to connectionist models of long-term memory. *Brain*, *124*(4), 647-675.
- Noonan, K. A., Jefferies, E., Visser, M., & Ralph, M. A. L. (2013). Going beyond inferior prefrontal involvement in semantic control: evidence for the additional contribution of dorsal angular gyrus and posterior middle temporal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *25*(11), 1824-1850.
- Noppeney, U., & Price, C. J. (2004). Retrieval of abstract semantics. *Neuroimage*, *22*(1), 164-170.
- Papagno, C., & Capitani, E. (2001). Slowly progressive aphasia: a four-year follow-up study. *Neuropsychologia*, *39*(7), 678-686.
- 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.
- Patterson, K., Ralph, M. A. L., Jefferies, E., Woollams, A., Jones, R., Hodges, J. R., & Rogers, T. T. (2006). "Presemantic" cognition in semantic dementia: Six deficits in search of an explanation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(2), 169-183.
- Pobric, G., Jefferies, E., & Ralph, M. A. L. (2007). Anterior temporal lobes mediate semantic representation: mimicking semantic dementia by using rTMS in normal participants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(50), 20137-20141.
- Ralph, M. L. (2014). Neurocognitive insights on conceptual knowledge and its breakdown. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *369*(1634), 20120392.
- Ralph, M. L., Jefferies, E., Patterson, K., & Rogers, T. T. (2017). The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat. Rev. Neurosci.*, *18*, 42-55.
- Ralph, M. L., McClelland, J., Patterson, K., Galton, C., & Hodges, J. (2001). No right to speak? The relationship between object naming and semantic impairment: Neuropsychological evidence and a computational model. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *13*(3), 341-356.
- Ralph, M. L., & Patterson, K. (2008). Generalization and differentiation in semantic memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*(1), 61-76.

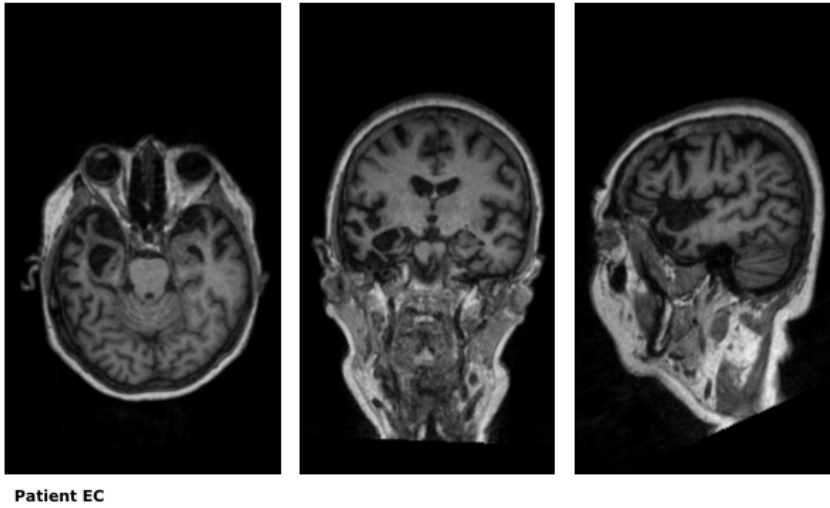
- Rice, G. E., Lambon Ralph, M. A., & Hoffman, P. (2015). The roles of left versus right anterior temporal lobes in conceptual knowledge: an ALE meta-analysis of 97 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 25(11), 4374-4391.
- Rogers, T. T., Hocking, J., Noppeney, U., Mechelli, A., Gorno-Tempini, M. L., Patterson, K., & Price, C. J. (2006). Anterior temporal cortex and semantic memory: reconciling findings from neuropsychology and functional imaging. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 6(3), 201-213.
- Rogers, T. T., Lambon Ralph, M. A., Garrard, P., Bozeat, S., McClelland, J. L., Hodges, J. R., & Patterson, K. (2004). Structure and deterioration of semantic memory: a neuropsychological and computational investigation. *Psychological review*, 111(1), 205.
- Rogers, T. T., & Patterson, K. (2007). Object categorization: reversals and explanations of the basic-level advantage. *Journal of Experimental Psychology: General*, 136(3), 451.
- Rogers, T. T., Patterson, K., Jefferies, E., & Ralph, M. A. L. (2015). Disorders of representation and control in semantic cognition: effects of familiarity, typicality, and specificity. *Neuropsychologia*, 76, 220-239.
- Schapiro, A. C., McClelland, J. L., Welbourne, S. R., Rogers, T. T., & Ralph, M. A. L. (2013). Why bilateral damage is worse than unilateral damage to the brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(12), 2107-2123.
- Scheller, E., Minkova, L., Leitner, M., & Klöppel, S. (2014). Attempted and successful compensation in preclinical and early manifest neurodegeneration—a review of task fMRI studies. *Frontiers in psychiatry*, 5.
- Schmithorst, V. J., Dardzinski, B. J., & Holland, S. K. (2001). Simultaneous correction of ghost and geometric distortion artifacts in EPI using a multiecho reference scan. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(6), 535-539.
- Seeley, W., Bauer, A., Miller, B., Gorno-Tempini, M., Kramer, J., Weiner, M., & Rosen, H. (2005). The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 64(8), 1384-1390.
- Smith, S. M., Matthews, P. M., & Jezzard, P. (2001). *Functional MRI: an introduction to methods*: Oxford University Press.

- Snowden, J. S., Bathgate, D., Varma, A., Blackshaw, A., Gibbons, Z., & Neary, D. (2001). Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 70*(3), 323-332.
- Snowden, J. S., Goulding, P., & Neary, D. (1989). Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*.
- Snowden, J. S., Neary, D., & Mann, D. (1996). *Fronto-temporal lobar degeneration: fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia*. New York: Churchill Livingstone.
- Taler, V., Klepousniotou, E., & Phillips, N. A. (2009). Comprehension of lexical ambiguity in healthy aging, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia, 47*(5), 1332-1343.
- Tu, S., Leyton, C. E., Hodges, J. R., Piguet, O., & Hornberger, M. (2016). Divergent longitudinal propagation of white matter degradation in logopenic and semantic variants of primary progressive aphasia. *Journal of Alzheimer's Disease, 49*(3), 853-861.
- Tyler, L. K., & Moss, H. E. (2001). Concepts and categories: What is the evidence for neural specialisation? *Behavioral and Brain Sciences, 24*(3), 495-496.
- Tyler, L. K., Stamatakis, E. A., Bright, P., Acres, K., Abdallah, S., Rodd, J., & Moss, H. (2004). Processing objects at different levels of specificity. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16*(3), 351-362.
- Visser, M., Jefferies, E., & Ralph, M. L. (2010). Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *Journal of Cognitive Neuroscience, 22*(6), 1083-1094.
- Visser, M., & Ralph, M. L. (2011). Differential contributions of bilateral ventral anterior temporal lobe and left anterior superior temporal gyrus to semantic processes. *Journal of Cognitive Neuroscience, 23*(10), 3121-3131.
- Warrington, E. K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *The Quarterly journal of experimental psychology, 27*(4), 635-657.
- Whitney, C., Kirk, M., O'sullivan, J., Lambon Ralph, M. A., & Jefferies, E. (2010). The neural organization of semantic control: TMS evidence for a distributed network in left inferior frontal and posterior middle temporal gyrus. *Cerebral Cortex, 21*(5), 1066-1075.

- Whitwell, J. L., & Josephs, K. A. (2012). Neuroimaging in frontotemporal lobar degeneration—predicting molecular pathology. *Nature Reviews Neurology*, *8*(3), 131-142.
- Wilson, S. M., Brambati, S. M., Henry, R. G., Handwerker, D. A., Agosta, F., Miller, B. L., . . . Gorno-Tempini, M. L. (2008). The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia. *Brain*, *132*(1), 71-86.



**Figure 1.** Structural MRI image of EC's brain



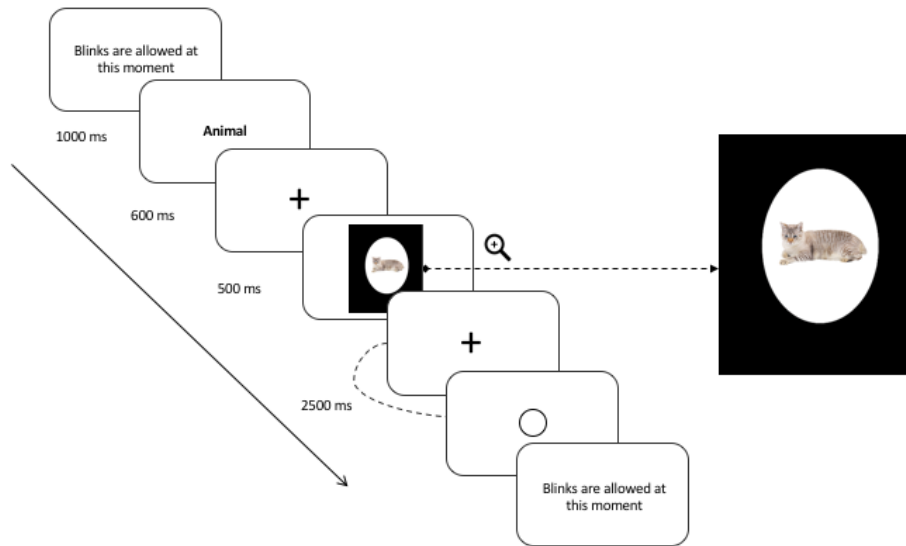
**Fig 1.** Structural MRI image of EC's brain, exhibiting a pattern of bilateral but asymmetric (left-predominating) atrophy of the ATLs, consistent with the pattern of atrophy classically observed in svPPA (Gorno-Tempini et al., 2011; Hodges et al., 1992).

**Table I.** Group demographics and neuropsychological test results

|   | Controls (n = 6) | EC        |  |
|---|------------------|-----------|--|
|   | Mean (SD)        | Raw score | Z Score<br>(relative to Controls) <sup>2</sup> |
| <b>Global cognitive functioning</b>           |                  |           |  |
| MMSE  | 30.00 (0.00)     | 27        | normal   |
| MoCA  | 28.83 (1.17)     | 17        | < -2*  |
| <b>Memory</b>                                 |                  |           |  |
| Rey-Osterrieth Complex Figure                 |                  |           |  |
| <i>Copy (36)</i>                              | 33.50 (1.52)     | 36        | normal   |
| <i>Immediate recall (36)</i>                  | 16.58 (3.97)     | 11        | -1.40  |
| <i>Delayed recall (36)</i>                    | 16.17 (2.94)     | 12        | -1.42  |
| <b>Semantic knowledge</b>                     |                  |           |  |
| Pyramids and Palm Trees Test (52)             | 51.16 (0.75)     | 34        | < -2*  |
| <b>Executive functioning / working memory</b> |                  |           |  |
| Trail Making Test (TMT)                       |                  |           |  |
| <i>Part A (sec.)</i>                          | 45.33 (12.22)    | 50        | -0.38  |
| <i>Part B (sec.)</i>                          | 83.80 (41.46)    | 101       | -0.41  |
| Digit span forward (WAIS-III)                 |                  | 5         | normal   |
| Digit span backward (WAIS-III)                |                  | 5         | normal   |
| <b>Language</b>                               |                  |           |  |
| Verbal fluency "P" (2 min)                    | 22.33 (7.23)     | 16        | -0.57  |
| Category fluency "animals" (2 min)            | 23.67 (8.59)     | 4         | < -2*  |
| <b>Affect</b>                                 |                  |           |  |
| Geriatric Depression Scale<br>(GDS)/15        |                  | 4         | normal   |

<sup>2</sup> As a mean of direct comparison between the svPPA patient and the control group, Z Scores for EC were derived from the raw scores of the control group. Z Scores below -2 are interpreted as significantly impaired.

**Figure 2.** Trial design illustrating an example of a trial for the congruent condition



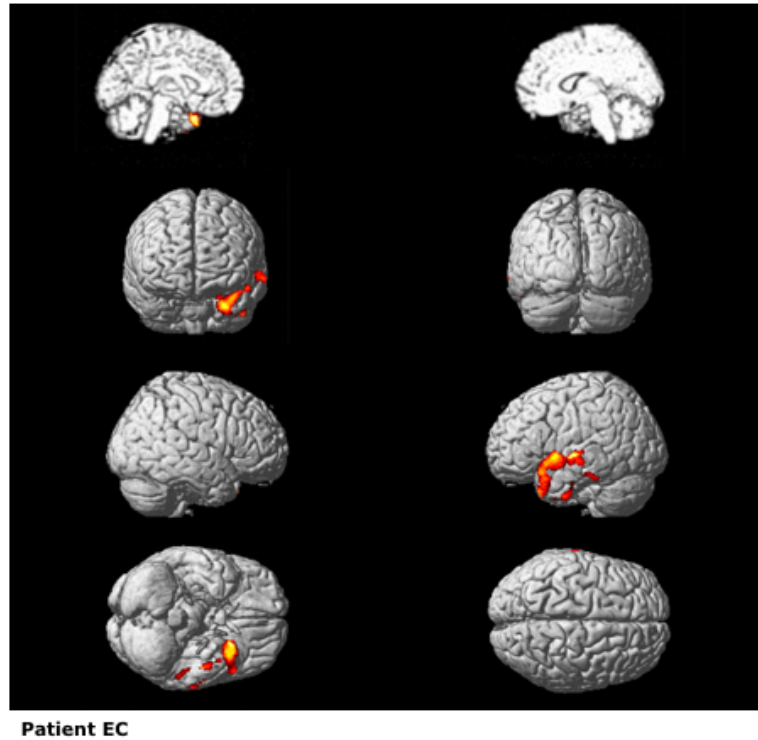
**Table II.** Regions of significant atrophy for patient EC<sup>3</sup>

| <b>Region (Brodmann Areas)</b>    | <b>x</b> | <b>y</b> | <b>z</b> | <b>Z-score</b> |
|-----------------------------------|----------|----------|----------|----------------|
| L. Superior Temporal Gyrus (BA22) | -46      | 3        | -2       | 4.1            |
|                                   | -36      | 12       | -29      | 3.6            |
| L. Middle Temporal Gyrus (BA21)   | -27      | 17       | -36      | 3.6            |
|                                   | -51      | -21      | 1        | 3.6            |
| L. Inferior Temporal Gyrus (B20)  | -51      | -30      | -20      | 3.3            |
|                                   | -46      | -7       | -41      | 3.3            |
| L. Temporal Pole (BA38)           | -27      | 21       | -39      | 3.6            |
|                                   | -48      | 18       | -14      | 3.5            |
| L. Hippocampus / Amygdala         | -27      | 2        | -21      | 3.1            |

---

<sup>3</sup> A significance statistical threshold of  $p < .001$  uncorrected was used for the VBM analyses.

**Figure 3.** Regions of significant atrophy for patient EC



**Table III.** Peaks of functional hyperactivation

**3a.** Differences of activation between EC and the control group<sup>4</sup>

| <b>Region (Brodmann Areas)</b>  | <b>x</b> | <b>y</b> | <b>z</b> | <b>Cluster Size</b> | <b>T value</b> |
|---|----------|----------|----------|---------------------|----------------|
| <b>EC &gt; Control group</b> ( <i>congruent + incongruent context</i> ) |          |          |          |                     |                |
| R. Inferior Temporal Gyrus / Temporal Pole (BA20/38)                    | 39       | -15      | -43      | 140                 | -15.78         |
| L. Inferior Temporal Gyrus (BA20)                                       | -45      | -3       | 37       | 130                 | -14.53         |

**3b.** Differences of activation between conditions

|   |     |    |     |    |       |
|---|-----|----|-----|----|-------|
| <b>Incongruent &gt; Congruent</b> ( <i>~ N400 effect</i> ) <sup>5</sup> |     |    |     |    |       |
| R. Middle Temporal Gyrus/Temporal Pole (BA38)                           | 43  | 10 | -41 | 21 | -3.72 |
| <b>Interaction effect</b> ( <i>group x condition</i> ) <sup>6</sup>     |     |    |     |    |       |
| R. Superior Temporal Gyrus (BA38)                                       | 35  | 6  | -46 | 81 | 5.73  |
| L. Inferior Temporal Gyrus (BA20)                                       | -45 | -7 | 37  | 42 | -1.98 |

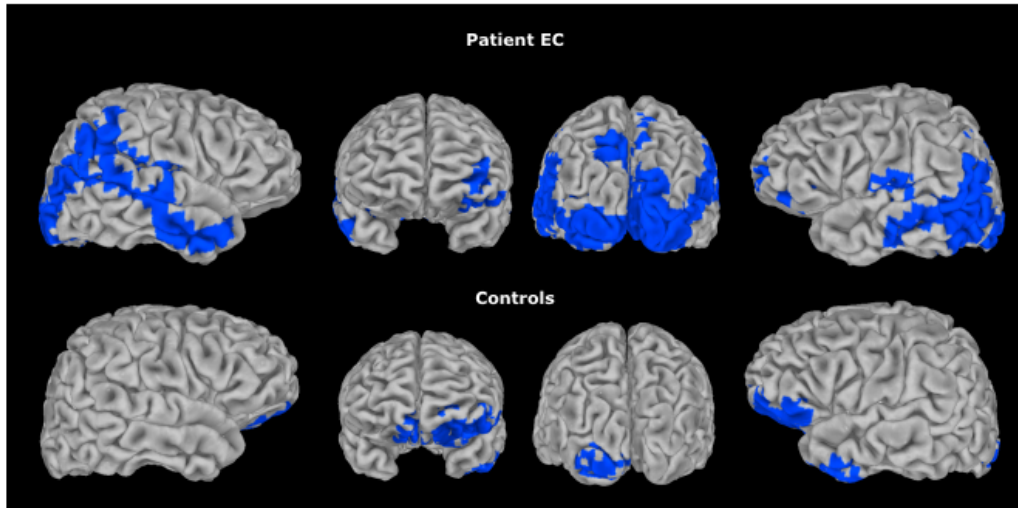
<sup>4</sup> Peaks of hyperactivation in EC relative to the control group. A significance statistical threshold at  $q \leq .05$  FDR has been used. Talairach (MNI) coordinates are provided.

<sup>5</sup> Peaks of hyperactivation for incongruent relative to the congruent condition. A significance statistical threshold at  $q \leq .11$  FDR has been used.

<sup>6</sup> Peaks of hyperactivation for the crossover interaction. A significance statistical threshold at  $q \leq .05$  FDR has been used.

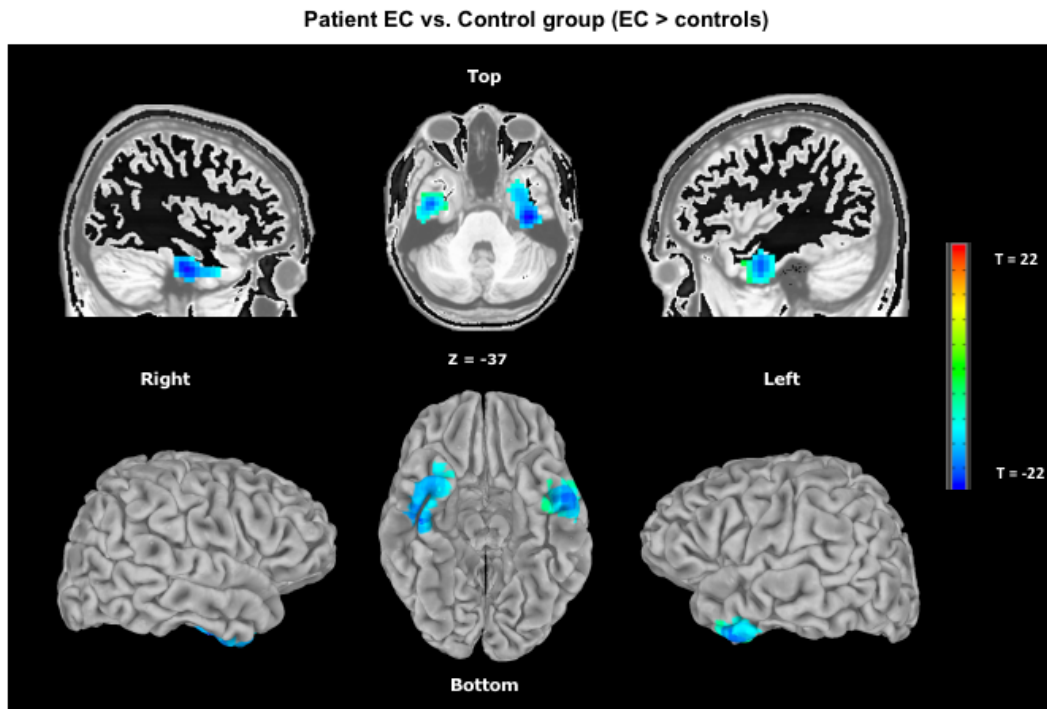
**Figure 4.** Patterns of mean functional activation for EC and the Control group

**Patterns of mean functional activation during the semantic decision task**



**Fig 4.** Patterns of mean functional activation for EC and the Control group related to the semantic categorization task. For all three images, results are depicted for the 495-695ms time window.

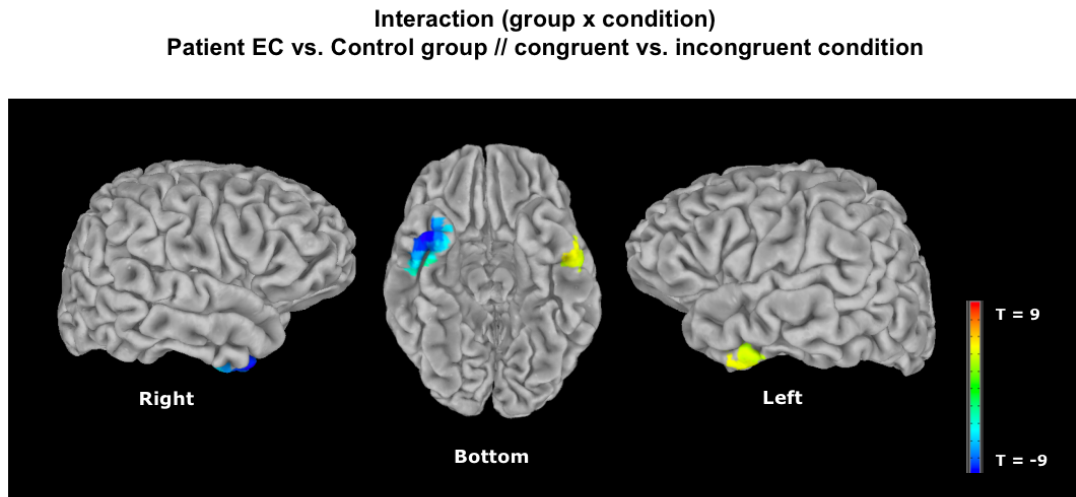
**Figure 5.** Differences in MEG activation between EC and the Control group



**Fig 5.** Differences in MEG activation between EC and the Control group. Areas in blue indicate significantly greater activation in patient EC relative to the Control group (left = left hemisphere). In contrast, there were no areas showing a significant pattern of hyperactivation in the Control group relative to patient EC.



**Figure 6.** Interaction effect (*group x condition*)



**Fig. 6** Interaction effect (*group x condition*). The blue area indicates that a typical “N400 effect” (activation: incongruent>congruent) was found for each group; but this effect was amplified in patient EC. Areas in yellow indicate that, while a typical N400 effect was observed within the left ATL for the control group, a reversed (activation: congruent>incongruent), amplified pattern was observed for patient EC.

## **CHAPITRE IV: DISCUSSION GÉNÉRALE**

## 4.1 Rappel des objectifs et synthèse des résultats

L'objectif de la thèse était de documenter les patrons d'activation fonctionnelle (*in vivo*) associés au traitement sémantique au sein de deux syndromes neurodégénératifs caractérisés par une atteinte centrale de la MS, en vue de mieux comprendre les mécanismes de plasticité et de réorganisation neurofonctionnelle associés au déclin sémantique. En raison de ses avantages, nous avons choisi la magnétoencéphalographie (MEG) comme outil d'investigation. Cette méthode de neuroimagerie offre une bonne résolution spatiale et une excellente résolution temporelle, supérieure à celle de l'IRMf, permettant de cibler avec plus de précision le décours temporel de certains processus cognitifs (Hari et al., 2000). Elle permet également d'enregistrer l'activité des LTA sans que le signal subisse de réduction ou de distorsions liées aux cavités sinusales (Devlin et al., 2000; Smith, Matthews, & Jezzard, 2001; Visser, Jefferies, & Ralph, 2010).

Dans un premier temps, un groupe de patients TCLa a été comparé à un groupe de personnes âgées en bonne santé lors d'une tâche de jugement sémantique sur les connaissances biographiques associées à des entités uniques (célébrités), afin d'étudier les marqueurs neurobiologiques et neuropsychologiques du déclin de la MS dans le stade prodromal de la MA. Dans un deuxième temps, une étude de cas a été réalisée auprès d'une patiente APPvs, afin d'explorer au moyen d'une épreuve de catégorisation d'entités biologiques et manufacturées, les structures cérébrales du réseau sémantique qui sont recrutées afin de compenser l'atrophie sévère des LTA caractéristique de cette maladie.

Dans les deux cas, les analyses statistiques et de localisation de source ont été concentrées autour de la composante électrophysiologique N400, laquelle est fortement associée au traitement sémantique (Kutas & Federmeier, 2000, 2011; Lau et al., 2008). En outre, des analyses d'épaisseur corticale ont été réalisées afin de mieux documenter les différences structurales, et de ce fait, les patrons d'atrophie cérébrale retrouvés chez les patients en comparaison avec des contrôles âgés sains.

Les résultats de ces études, de même que leurs implications respectives et communes seront abordés de manière plus approfondie dans les sections qui suivent.

### ***4.1.1 Synthèse des résultats du premier article***

Cette première étude avait comme objectif d'explorer les corrélats cérébraux des troubles sémantiques dans le TCLa, une condition clinique associée à un risque accru d'évolution vers la MA, au moyen d'une épreuve de jugement sémantique sur des visages célèbres. Sur la base des données existantes dans la littérature, nous avons fait l'hypothèse d'un traitement sémantique altéré chez les patients TCLa, lequel se traduirait à la fois par une performance comportementale amoindrie et par des différences dans l'activité neurofonctionnelle de régions-clé du réseau sémantique en comparaison avec des aînés présentant un vieillissement normal. Plus spécifiquement, nous avons émis l'hypothèse d'un dysfonctionnement cérébral qui toucherait à la fois la région temporale antérieure (LTA), le CPI et la région temporopariétale, attestant d'une perturbation au sein du système représentationnel et des processus contrôlés en MS. Tel que mentionné dans la section précédente, l'activité cérébrale associée au traitement sémantique a été enregistrée à l'aide de la MEG.

En concordance avec ces hypothèses, les résultats ont permis de mettre en évidence une performance diminuée chez les patients TCLa, se manifestant à la fois par un taux d'exactitude plus faible et des temps de réponses supérieurs à ceux des contrôles âgés. Sur le plan cérébral, un patron d'hyperactivation a été retrouvé dans plusieurs régions du réseau sémantique chez ces patients. Bien que particulièrement marquée au sein du LTA droit, cette hyperactivation du réseau sémantique s'étendait également au gyrus fusiforme droit, de même qu'aux régions préfrontales et temporopariétales (GTMp) bilatérales. En revanche, plusieurs des régions significativement atrophiées chez les patients TCLa, dont la région temporale antérieure/inférieure gauche, étaient hypoactivées lorsque comparés aux contrôles âgés. Dans l'ensemble, ce profil comportemental et fonctionnel confirme nos hypothèses initiales, appuyant l'idée que les troubles sémantiques dans le TCLa découlent à la fois d'une atteinte conceptuelle « centrale », associée à un dysfonctionnement de la région temporale antérieure, et d'un manque d'efficacité des processus sémantiques contrôlés, associés au CPI et au cortex temporopariétal. En outre, ces résultats suggèrent que certains mécanismes de réorganisation fonctionnelle puissent œuvrer au sein de ces deux sous-systèmes afin de permettre un traitement sémantique résiduel. Finalement, ces résultats fournissent des preuves neurofonctionnelles que le déclin

mnésique précoce qui caractérise le TCLa n'est pas circonscrit à la MÉ, dans la mesure où des altérations fonctionnelles sont également retrouvées au sein du réseau sémantique.

#### ***4.1.2 Implications théoriques et cliniques : corrélats neurofonctionnels de l'atteinte en MS dans le TCLa***

En lien avec les objectifs de la thèse, cette étude permet de mettre en évidence plusieurs modifications dans l'activation fonctionnelle liée au traitement sémantique chez les patients TCLa. On relève ainsi un patron complexe d'hyperactivations fonctionnelles chez ces derniers, lorsque comparés à des personnes âgées saines. Celles-ci se diffusent au sein de plusieurs régions du réseau sémantique, telles que le CPI, le LTA/pôle temporal droit, et le GTMp (région temporopariétale). D'autres régions, davantage reconnues pour leur rôle au sein des processus de traitement et d'identification des visages, telles que le gyrus fusiforme droit et la région occipitale bilatérale se trouvent également hyperactivées chez les patients TCLa.

Or, il est aujourd'hui reconnu que plusieurs mécanismes peuvent susciter de telles hyperactivations, particulièrement dans le contexte d'une pathologie neurodégénérative. Ces dernières pourraient ainsi refléter un dysfonctionnement neuronal associé à la progression neuropathologique, ou encore une perte de spécificité neuronale (dédifférenciation), qui engendre une difficulté à recruter uniquement des mécanismes neuronaux pertinents à la tâche réalisée (Angel & Isingrini, 2015). En revanche, il est également possible que cette activation reflète le déploiement de mécanismes de plasticité cérébrale qui permettraient de compenser le dysfonctionnement de certaines régions ou réseaux neuronaux, afin de préserver ou améliorer la performance à une tâche (Barulli & Stern, 2013). Bien que les théories récentes entourant la notion de compensation se concentrent principalement sur les mécanismes qui favorisent la performance chez les personnes âgées en bonne santé (par rapport à des individus plus jeunes), un nombre croissant d'études suggèrent qu'une compensation peut également se produire dans le vieillissement pathologique, particulièrement dans les stades précliniques de maladies neurodégénératives (Gregory et al., 2017; Scheller et al., 2014). Notons également qu'il ne s'agit pas d'hypothèses mutuellement exclusives ; il est donc possible que ces deux types de mécanismes puissent coexister au sein du cerveau vieillissant.

Dans notre étude, ce patron d'hyperactivation s'inscrivait dans le contexte d'une performance diminuée au sein du groupe de patients TCLa. Il s'est donc avéré nécessaire de déterminer, au moyen d'analyses supplémentaires, s'il était possible que certaines des hyperactivations observées contribuent à la performance, ou si elles étaient plutôt associées à la diminution de celle-ci. Ces analyses ont permis de démontrer que l'activation du LTA/pôle temporal et le gyrus temporal inférieur/gyrus fusiforme droit était positivement corrélée avec le niveau d'exactitude des patients à la tâche de jugement sémantique, suggérant que l'activation accrue de ces régions contribuerait à la « préservation » d'un niveau de performance similaire à celui de personnes âgées saines. Or, en plus d'être hyperactivées, le recrutement de ces régions n'était significativement corrélé à la performance que chez les patients TCLa, alors que les contrôles activaient le gyrus temporal inférieur/moyen bilatéral de façon plus circonscrite. Il importe par ailleurs de rappeler que ces modifications dans l'activité fonctionnelle des patients ne constituent pas la conséquence d'une atrophie corticale marquée, et qu'elles reposent sur l'intégrité structurelle (corrélation positive avec le volume de matière grise) de régions du réseau sémantique élargi, soit le gyrus temporal inférieur/fusifforme droit, le gyrus postérieur temporal moyen gauche et la région occipitale inférieure (cortex visuel primaire ou BA17). En outre, l'absence de corrélation négative significative entre l'intensité des activations au sein du réseau sémantique et l'épaisseur corticale d'autres régions cérébrales suggère que ces altérations fonctionnelles puissent précéder l'atrophie significative du réseau sémantique étendu dans le TCLa.

Dans un premier temps, ces résultats suggèrent que certains mécanismes compensatoires opèrent au sein du système représentationnel de la MS (LTA) dans le stade prodromal de la MA. La contribution du LTA/pôle temporal droit à l'égard du traitement sémantique des visages a été investiguée de façon approfondie au sein d'études lésionnelles et en neuroimagerie auprès de sujets sains, et le rôle de cette région dans la reconnaissance de l'identité associée aux visages et l'accès subséquent aux connaissances biographiques propres à chaque personne est bien établi (Brambati et al., 2010; Chedid et al., 2016; Gainotti et al., 2003; Gorno-Tempini et al., 1998; Nielson et al., 2010). Cela étant, en dépit de son recrutement préférentiel pour le traitement des visages (par opposition aux noms), cette implication du LTA droit est généralement rapportée dans le contexte d'une activation temporelle bilatérale (Binney et al., 2010; Brambati et al., 2010;

Chedid et al., 2016; Damasio, Grabowski, Tranel, Hichwa, & Damasio, 1996; Gorno-Tempini & Price, 2001; Grabowski et al., 2001; Visser, Embleton, Jefferies, Parker, & Ralph, 2010; Visser & Ralph, 2011). Or, dans la présente étude, l'hyperactivation du LTA droit survient chez les patients TCLa dans le contexte d'une hypoactivation significative de la région homologue controlatérale, alors que l'activation bilatérale des LTA typiquement observée dans ce genre de tâche est bien présente chez les contrôles âgés.

Si l'on interprète ces résultats dans le cadre du modèle STAC (« *scaffolding theory of aging and cognition* » (Park & Reuter-Lorenz, 2009; Reuter-Lorenz & Park, 2014)), ceux-ci suggèrent qu'en l'absence d'atrophie significative de régions au sein du réseau sémantique, la présence de dysfonctionnements neuronaux ou de défaillances synaptiques, au sein de certaines régions, tel que le LTA gauche, puisse être suffisante pour engendrer une activation accrue et élargie d'autres sous-régions clés du réseau. Cette hyperactivation pourrait ainsi constituer une tentative de réorganisation fonctionnelle (« *up-regulation* ») au sein du réseau, visant à soutenir/préserver un traitement sémantique plus fin, lorsque la contribution du LTA gauche devient moins fiable en conséquence de l'accumulation neuropathologique caractéristique de la MA. En revanche, l'activation du LTA gauche chez les patients est inversement corrélée avec le niveau de succès à la tâche sémantique. Il est donc possible que chez certains patients plus atteints, qui n'étaient plus en mesure de recruter le LTA droit pour réaliser la tâche, cet appui sur le LTA gauche constitue une tentative infructueuse de compensation. Cela dit, les analyses actuelles ne nous permettent pas de mettre cette hypothèse à l'épreuve ; des analyses individuelles seraient nécessaires pour préciser dans quelle mesure celle-ci est plausible, et déterminer s'il existe un « seuil » où l'atteinte fonctionnelle du LTA droit est telle qu'il n'est plus en mesure de soutenir ce traitement sémantique plus fin.

En outre, notre étude a également permis de déterminer que l'hyperactivation de la région temporale droite survient en concomitance avec une sollicitation accrue du gyrus fusiforme, reconnu pour son implication dans le traitement perceptif des visages, et que le recrutement supplémentaire de cette région s'avère également favorable au maintien d'une performance comportementale similaire à celle de personnes âgées saines. Rappelons qu'il existe des liens bidirectionnels entre cette région et le LTA droit, qui sont en constante

interaction lors du traitement sémantique des visages connus (Brambati et al., 2010). Le gyrus fusiforme droit est fortement impliqué dans le traitement perceptif de haut niveau propre aux visages, notamment la perception holistique et le traitement des aspects invariants qui permettent d'accéder à l'identité de ceux-ci (Busigny, Joubert, Felician, Ceccaldi, & Rossion, 2010; Collins & Olson, 2014; Grill-Spector, Knouf, & Kanwisher, 2004; Haxby, Hoffman, & Gobbini, 2000, 2002; Kanwisher, McDermott, & Chun, 1997). Or, il a récemment été démontré que certains de ces mécanismes sont atteints de façon précoce dans la MA, même en l'absence de déficits aux épreuves neuropsychologiques classiques de reconnaissance faciale (Lavallée et al., 2016).

Bien que la méthodologie actuelle ne nous permette pas de cibler avec précision la fonction des hyperactivations observées (p. ex. faciliter l'accès au stock de connaissances biographiques), certaines études de cas dans la littérature viennent fournir des pistes intéressantes de réflexion sur la fonction des mécanismes concomitants de plasticité cérébrale observés dans ces deux régions. À titre d'exemple, Van der Linden, Brédart, and Schweich (1995) ont documenté le cas du patient GB, dont les difficultés développementales dans la reconnaissance des personnes sur la base de leurs visages apparaissaient redevables à une atténuation dans la propagation de l'activation entre les représentations des visages connus stockées en mémoire à long terme (selon le *Interactive Activation and Competition model* de Burton and Bruce (1992) les unités de reconnaissance faciale ; URF), l'accès à l'identité de la personne (ou les nœuds sur l'identité de la personne ; NIP) et le stock d'informations biographiques concernant ce même individu (ou les unités d'information sémantique ; UIS), alors que les habiletés liées au percept du visage apparaissaient bien fonctionnelles. Or, l'étape de récupération des informations sémantiques qui permettent de juger de certains attributs identitaires propres à une personne nécessiterait d'abord l'accès aux NIP, puis aux UIS. Dans le cas du patient GB, l'activation des URF était suffisante pour permettre des jugements de familiarité et un accès aux NIP, sans toutefois être suffisante pour permettre d'activer les connaissances sémantiques associées aux NIP, particulièrement pour les personnes moins familières.



Ainsi, il est possible que cette hyperactivation conjointe du LTA et gyrus fusiforme droit reflète l'effort supplémentaire qui doit être déployé par les patients TCLa afin de coordonner ces différentes étapes du traitement des visages, avant d'être en mesure de poser un jugement sémantique adéquat sur la base des informations rendues accessibles. Ces mécanismes de plasticité cérébrale s'inscriraient ainsi dans le contexte d'un dysfonctionnement neuronal élargi, qui ne se limiterait pas strictement au réseau sémantique « pur » et affecterait par ailleurs les étapes préalables de communication entre le réseau perceptif des visages et le réseau sémantique, nécessaires pour relier les représentations identitaires au stock de connaissances biographiques. De ce fait, la sollicitation accrue de ces régions pourrait possiblement avoir pour fonction de renforcer la communication entre celles-ci, afin de favoriser un jugement sémantique adéquat, dans le contexte d'une fragilisation précoce du réseau de traitement des visages et du réseau sémantique dans le stade prodromal de la MA.

En revanche, ces analyses n'ont pas permis de mettre en évidence une relation positive claire entre les hyperactivations observées au sein des régions frontales/préfrontales droites et temporopariétales et la performance des patients TCLa. Or, certaines de ces hyperactivations (ex. CPI droit) surviennent dans le contexte d'une hypoactivation des régions homologues controlatérales qui sont habituellement recrutées par le cerveau sain pour effectuer ce type de traitement, sans pour autant contribuer de façon directe à bonifier la performance. Comme elles surviennent tout de même dans le contexte d'items réussis par les patients (les essais échoués ayant été éliminés lors des pré-analyses), il nous apparaît hâtif de qualifier ces hyperactivations comme reflétant uniquement une perte de spécificité neuronale (p. ex. dédifférenciation) ou encore une activation aberrante du réseau (p. ex. « désinhibition » de certaines régions). Bien qu'il soit actuellement difficile d'en élucider la fonction précise, il est ainsi possible qu'une activation accrue au sein de ces régions-clé du réseau sémantique constitue une tentative de compensation, qui, sans se traduire directement par une amélioration de la performance, pourrait néanmoins contribuer de façon modeste et/ou indirecte au traitement sémantique chez les patients (p. ex. en facilitant la communication avec d'autres régions du réseau). Cette hypothèse nous apparaît également plausible pour la région occipitale, où un patron similaire d'hypo/hyperactivation est observable.

En lien avec ces résultats, il est également intéressant de noter que l'atteinte comportementale observée chez les patients TCLa à la tâche de jugement sémantique se manifeste dans le contexte d'une performance globalement comparable à celle des contrôles âgés aux différentes épreuves neuropsychologiques typiquement utilisées pour évaluer la MS (*Boston Naming Test*, *Pyramid and Palm Tree Test*, fluence catégorielle), appuyant l'idée que ce type spécifique de connaissance s'avère particulièrement sensible à la dégradation sémantique précoce observable dans les stades précliniques de la MA (Barbeau et al., 2012; Brambati et al., 2012; Clague et al., 2011; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008). De façon surprenante, les performances à l'épreuve de jugement sémantique n'étaient pas non plus corrélées avec les performances à ces épreuves neuropsychologiques plus générales évaluant l'intégrité de la MS. Il ne s'agit toutefois pas d'une première occurrence dans la littérature. En effet, Greene and Hodges (1996) avaient également relevé le fait que les connaissances sur les personnes célèbres, lorsqu'accédées à partir de visages plutôt qu'à partir de noms, ne sont pas associées avec les mesures évaluant les connaissances plus générales en MS chez des individus présentant une MA. Or, tel que mentionné précédemment, les visages constituent des stimuli complexes qui sont typiquement moins stables que les noms. À titre d'exemple, leur représentation globale est notamment appelée à varier au fil du temps (p. ex. changements d'apparence multiples tels que le vieillissement ou la chirurgie plastique qui peuvent survenir et affecter leur identité (Haslam, Kay, Hanley, & Lyons, 2004)). De surcroît, le traitement holistique (aspects invariants de l'identité) qui mène à l'identification d'un individu sur la base de son visage dépend fortement de l'efficacité de processus visuo perceptifs de haut niveau, lesquels semblent atteints de façon précoce dans la MA (Lavallée et al., 2016). Pour toutes ces raisons, il nous apparaît donc plausible que les visages soient particulièrement vulnérables au déclin cognitif dans la MA, puisqu'ils reposent sur des processus/réseaux qui semblent atteints de façon précoce au cours du processus neurodégénératif. Cela étant dit, des analyses supplémentaires réalisées sur les composantes précoces associées au traitement perceptif des visages (M100, M170) au cours du processus de révision de l'article suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes ni pour la fenêtre de temps associée à la composante M100 [ $F(1,86) = .652, p = .422$ ]; ni pour celle de la M170 [ $F(1,86) = .985, p = .324$ ]. En outre, ces analyses n'ont révélé aucune corrélation significative entre ces activations précoces et l'activation plus tardive du LTA / gyrus

fusiforme droit (N400), rendant peu probable l'hypothèse que l'altération de la performance comportementale découle d'un changement beaucoup plus précoce de l'activité cérébrale reliée au traitement perceptif des visages, ni celle que l'hyperactivation du LTA/ gyrus fusiforme droit puisse découler d'une dysfonction spécifique de ces composantes associées au traitement des visages. En outre, il importe de considérer l'absence de différences significatives entre les patients TCLa et les contrôles âgés aux épreuves neuropsychologiques évaluant le traitement perceptif (ex. *VOSP*) et la reconnaissance des visages (*Benton Facial Recognition Test*), suggérant une altération comportementale circonscrite au traitement sémantique des visages (par opposition à un traitement perceptif).

Or, dans la mesure où la méthodologie actuelle ne fournit que des pistes de réponse partielles, il s'agit d'une hypothèse qui pourrait faire l'objet d'une investigation plus approfondie dans le futur. Il serait notamment intéressant de contraster ces profils avec ceux découlant d'une tâche similaire employant des noms plutôt que des visages, afin de déterminer si des mécanismes compensatoires similaires doivent être déployés par les patients pour réussir la tâche, et de contraster la nature / localisation de ceux-ci en fonction de la modalité de présentation de l'information. Dans le même ordre d'idées, il pourrait être pertinent de contraster ces résultats avec ceux d'une épreuve de nature perceptive impliquant un traitement des visages, afin de tenter de départager dans quelle mesure ces aspects sont susceptibles d'influencer la qualité du traitement sémantique subséquent chez ces patients.

De plus, en considérant le fait que plusieurs de ces hyperactivations à visée compensatoire dépendent de l'intégrité structurelle d'autres régions cérébrales, il y a lieu de croire que des altérations structurelles au sein de certaines régions du réseau sémantique puissent éventuellement entraver la mise en place de mécanismes de plasticité cérébrale au sein d'autres régions de ce même réseau chez les patients. De ce fait, il nous apparaît pertinent d'étudier cette dynamique fonctionnelle cérébrale plus en détails, par exemple au moyen d'études de connectivité fonctionnelle. En outre, l'ajout de mesures d'intégrité de la matière blanche (MB ; anisotropie fractionnelle au sein des régions du réseau sémantique et diffusivité en lien avec les grands faisceaux de MB) pourrait permettre de compléter ce portrait partiel. À titre d'exemple, une étude de Daselaar et al. (2013) a permis de mettre en évidence la présence

d'hyperactivations au sein des réseaux qui sous-tendent la MÉ (hippocampe) et les fonctions exécutives (CPI) chez des personnes âgées saines mais peu performantes aux épreuves évaluant ces fonctions respectives, lesquelles étaient négativement corrélées avec l'intégrité de la MB au sein (ou à proximité) de ces mêmes régions. Ce profil d'hyperactivation, retrouvé lors des essais réussis, avait alors été interprété comme un mécanisme à visée compensatoire, caractérisé par une augmentation de la réactivité synaptique dans le contexte d'un déclin de la MB au sein de ces régions (« *less wiring, more firing* ») (Daselaar et al., 2013). Comme cette tentative de compensation fonctionnelle ne semble pas limitée à une seule fonction cognitive, il nous apparaît pertinent d'investiguer cette possibilité dans le contexte de la MS, ce qui pourrait contribuer à expliquer certains des mécanismes de plasticité cérébrale documentés au sein de la présente étude.

Un autre aspect qui mérite d'être abordé de façon plus spécifique concerne la composante N400. Rappelons que celle-ci constitue une réponse corticale normale provoquée par tout stimulus porteur de sens, et reflétant l'activité du réseau sémantique (Besson et al., 2004; Kutas & Federmeier, 2011). De ce fait, la présentation d'un seul mot/concept serait suffisante pour générer une activité cérébrale à environ 400 ms (similaire à la N400) (Kutas & Federmeier, 2011; Marinković, 2004). Il s'agit également d'une composante dont l'amplitude est modulée par le niveau de congruence entre un concept et le contexte qui le précède, et qui est généralement maximale dans un contexte où les concepts présentés ne sont pas sémantiquement reliés. Or, la tâche actuelle avait notamment été élaborée pour étudier cet effet auprès des patients TCLa. Cela étant, le contraste entre les conditions (contexte incongruent vs. congruent) réalisé au sein des groupes respectifs (patients et contrôles) n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative dans l'amplitude de cette composante, également appelée « effet N400 ». Ainsi, en dépit du fait que le jugement requis par les participants à la tâche ne pouvait s'effectuer qu'en accédant au stock sémantique de connaissances biographiques propres à chacune de ces célébrités, la N400 générée par ces processus ne s'est pas avérée autant « modulable » par le contexte de présentation des visages que ce qui était initialement attendu. Bien que nous ne possédions pas de réponse définitive qui permette d'expliquer ce résultat inattendu, il est possible que celui-ci reflète en réalité les particularités inhérentes à l'organisation des personnes au sein du réseau sémantique. À cet égard, deux

perspectives continuent de s'opposer dans la littérature ; selon la première, les personnes connues seraient, régies par une organisation catégorielle, où les nœuds d'identité de la personne (NIP ; qui permettent son identification) de plusieurs individus se rattacheraient aux mêmes unités d'informations sémantiques (UIS ; qui contiennent notamment les informations concernant leur profession). Les liens entre les NIP et les UIS seraient bidirectionnels et excitateurs, ce qui implique que lorsqu'un visage familier est présenté, l'activation générée s'étendrait aux représentations d'autres individus qui possèdent des caractéristiques conceptuelles similaires. Il y aurait ainsi lieu de s'attendre à ce que la présentation d'une catégorie professionnelle (ex. acteur) puisse activer les NIP respectifs des acteurs connus par un individu, de façon à faciliter le jugement sémantique en contexte congruent (p. ex. où le NIP associé au visage est relié avec cette UIS et donc apparié avec la catégorie professionnelle présentée). Selon la seconde perspective, l'organisation des personnes célèbres serait plutôt associative, et les personnes qui sont fortement associées (p. ex. rencontrées dans un même contexte) seraient également reliées au même UIS, sans pour autant appartenir à la même catégorie sémantique. Or, la plupart des études qui ont mis en évidence un effet N400 au moyen de stimuli de personnes célèbres démontrent un effet d'amorçage sémantique nettement plus robuste pour des liens associatifs plutôt que des liens catégoriels (Stone & Valentine, 2007; Wiese & Schweinberger, 2011). Une explication intéressante à cet effet, considérée par Stone and Valentine (2007), est basée sur l'idée que lorsqu'une amorce est présentée, un ensemble de cibles probables est généré par l'individu. Dans le cas de liens associatifs, cet ensemble s'avère nettement plus circonscrit que dans le cas de liens catégoriels, facilitant ce premier traitement par rapport au second. Or, dans notre cas, une catégorie sémantique professionnelle était présentée, suivie par un visage. Il est ainsi possible que cette présentation ne permette pas de diriger suffisamment l'activation, ou de circonscrire un ensemble suffisamment complet/restrict de cibles potentielles pour générer des attentes assez précises concernant la cible attendue. En outre, tous les visages partageant un grand nombre d'attributs perceptuels communs peu importe la catégorie sémantique présentée, le participant s'attend inévitablement à voir un visage (en comparaison avec le contraste plus saillant qui peut exister entre différentes catégories d'entités biologiques ou d'objets manufacturés). Conséquemment, il est possible que le jugement sémantique plus fin qui est posé suscite une recherche stratégique en MS afin de confirmer l'appartenance ou non de l'individu à la catégorie, particulièrement pour les visages

moins familiers, ce qui aurait pour effet de contrecarrer ces processus automatiques. Une façon de circonscrire davantage les attentes pourrait alors être de présenter un visage suivi d'une catégorie professionnelle, plutôt que l'inverse ; cette façon de procéder (visage suivi d'une caractéristique conceptuelle) a déjà été utilisée au sein de protocoles d'amorçage sémantique et est associée à une modulation de la N400 (Pickering & Schweinberger, 2003). Il pourrait également être intéressant d'investiguer si le fait de restreindre/préciser les catégories (p. ex. *joueur de tennis* plutôt que *sportif*) permettrait de moduler davantage cette composante, ou encore si le fait de présenter deux visages, plutôt que de fournir une amorce verbale suivie d'une cible visuelle, permettrait d'observer un effet N400 plus franc.

En somme, nos résultats suggèrent la présence de mécanismes de plasticité / réorganisation fonctionnelle qui ne se limiteraient pas à la MÉ dans le stade prodromal de la MA, dans la mesure où plusieurs changements semblent également opérer au sein du réseau cortical élargi qui sous-tend le traitement sémantique des personnes. Ces hyperactivations, qui contribuent au maintien de la performance, pourraient ainsi refléter un mécanisme compensatoire similaire à celui documenté dans le contexte du déclin précoce de la MÉ dans le TCLa et la MA. Ces résultats contribuent à notre compréhension du fonctionnement cérébral des individus à haut risque de développer la MA ; en effet, si l'hyperactivation de la région hippocampique a été documentée à quelques reprises au sein d'études évaluant la MÉ (Dickerson et al., 2005; Dickerson & Sperling, 2008; Hämäläinen et al., 2007; Kircher et al., 2007), les corrélats neuronaux associés à la MS n'ont été que très peu étudiés jusqu'à présent chez ces patients et ce, en dépit du fait que la survenue précoce des déficits sémantiques dans le TCLa est actuellement bien documentée au sein de la littérature scientifique.

Cette étude a également une portée clinique intéressante, dans la mesure où elle soulève la potentielle valeur pronostique des troubles sémantiques, et plus particulièrement de ces marqueurs comportementaux et neurofonctionnels du déclin sémantique, à l'égard du risque de conversion ultérieure vers la MA. De ce fait, rappelons que les critères diagnostiques du TCLa reposent sur les troubles de la MÉ, mais que seulement 50% des individus qui reçoivent un tel diagnostic évoluent réellement vers une MA après 5 ans (Hodges, Erzinçlioğlu, & Patterson, 2006). De ce fait, une proportion non-négligeable de ceux-ci n'évoluent pas vers une MA. Ceci

soulève l'importance de cibler d'autres facteurs permettant d'identifier avec plus de justesse les individus TCLa les plus à risque de développer une MA, comparativement à ceux dont l'état demeurera stable ou s'améliorera avec le passage du temps. Or, la proportion des individus TCLa qui présentent initialement des troubles de la MS est également de 50% (Joubert et al., 2008), alors qu'ils sont manifestes chez la totalité des individus qui présentent une MA (Joubert et al., 2016). Une hypothèse plausible serait donc que les patients TCLa les plus susceptibles de convertir vers une MA présentent d'emblée des troubles sémantiques subtils qui se surajoutent au déclin en MÉ, ce qui leur conférerait une valeur pronostique particulièrement intéressante. Puisque de nouveaux outils évaluant les connaissances sémantiques sur les personnes célèbres et les événements publics marquants ont été développés au cours des dernières années (Benoit et al., 2017; Langlois, Fontaine, Hamel, & Joubert, 2009; Langlois et al., 2015), l'usage de ces mesures plus sensibles pourrait ainsi permettre de mieux cibler la présence de troubles sémantiques subtils chez les individus TCLa, afin de déterminer si les patients avec une atteinte sémantique surajoutée sont plus susceptibles d'évoluer vers la MA que ceux dont l'atteinte mnésique concerne uniquement la MÉ. En outre, en concordance avec les résultats de notre étude, l'investigation plus approfondie des caractéristiques neuroanatomiques et fonctionnelles associées à ces troubles sémantiques pourrait également contribuer à mettre en évidence des marqueurs cérébraux (p. ex. hyperactivation du LTA, atrophie cérébrale, altérations de la MB) du déclin en MS, qui contribueraient à prédire avec encore plus de justesse le pronostic de ces individus.

#### ***4.1.3 Synthèse des résultats du second article***

Cette seconde étude avait comme objectif d'explorer les bases cérébrales qui permettent un traitement sémantique résiduel dans le contexte d'une atteinte centrale de la MS (système représentationnel/stock sémantique), à travers l'étude de cas d'une patiente présentant une APPvs. Plus spécifiquement, au moyen d'une épreuve de jugement sémantique catégoriel sur la base d'entités biologiques et manufacturées, cette étude visait à mettre en lumière les structures cérébrales du réseau sémantique qui sont recrutées afin de compenser l'atrophie sévère des LTA caractéristique de cette maladie. Nous avons ainsi fait l'hypothèse d'une performance comportementale relativement amoindrie chez la patiente APPvs en comparaison aux contrôles âgés sains, de même qu'une perturbation dans la composante N400, reflétée à travers des patrons

anormaux d'activité fonctionnelle dans les régions-clé du réseau sémantique (y compris le LTA, le cortex préfrontal inférieur et la région temporopariétale). Notamment, étant donné l'atrophie marquée des LTA dans l'APPvs, nous avons émis l'hypothèse que d'autres régions du réseau sémantique seraient davantage activées chez la patiente, reflétant une tentative de compensation fonctionnelle afin d'assurer un traitement sémantique résiduel. Tout comme pour la première étude, les analyses statistiques et de localisation de source ont été concentrées autour de la composante électrophysiologique N400. En outre, des analyses en « *voxel-based morphometry* » ont été réalisées afin de bien caractériser l'étendue et la sévérité de l'atteinte structurale manifestée par la patiente APPvs.

Or, nos résultats permettent partiellement de confirmer les hypothèses émises initialement, dans la mesure où, de façon surprenante compte tenu de la sévérité de l'atrophie du LTA gauche observée chez la patiente APPvs, sa performance comportementale à l'épreuve de jugement sémantique s'est avérée tout à fait comparable à celle des contrôles âgés. Aucune différence significative n'est relevée au sein du CPI ou de la région temporopariétale, mais une hyperactivation bilatérale des LTA a pu être mise en évidence chez cette patiente, suggérant que bien qu'un traitement sémantique résiduel demeure possible, celui-ci semble exercer une plus grande demande sur le système représentationnel sémantique en recrutant davantage la région temporelle antérieure péri-atrophique et homologue.

#### ***4.1.4 Implications théoriques et cliniques : corrélats neurofonctionnels de l'atteinte sémantique dans l'APPvs***

En complément avec la littérature actuelle, cette étude suggère que certains mécanismes de plasticité cérébrale fonctionnelle peuvent être déployés dans le contexte d'une atrophie significative du LTA gauche, afin de conserver un bon niveau d'efficacité lorsqu'un jugement sémantique d'ordre général (impliquant de catégoriser des items à un niveau superordonné) doit être posé. Plus précisément, dans le contexte d'une performance comportementale tout à fait comparable à celle de personnes âgées saines, on relève chez la patiente APPvs une hyperactivation significative des LTA bilatéraux, impliquant la portion péri-lésionnelle du LTA gauche, ainsi que le LTA droit, particulièrement dans sa partie ventrolatérale.



D'emblée, l'hyperactivation fonctionnelle bilatérale des LTA relevée chez la patiente contraste avec l'activation majoritairement latéralisée à gauche qui est observée au sein du groupe contrôle, et ce, bien que leur performance comportementale soit tout à fait comparable (tant en ce qui concerne l'exactitude que l'efficacité du traitement sémantique). Ces résultats suggèrent donc que la capacité de la patiente à effectuer un traitement sémantique efficace en dépit d'une dégradation structurelle manifeste du LTA gauche repose sur une sollicitation accrue du réseau sémantique représentationnel. Bien que certains débats persistent quant aux critères opérationnels qui permettent de définir la compensation dans un contexte de vieillissement pathologique, celle-ci est généralement reconnue comme telle lorsque dans le contexte d'une dégénérescence structurelle, des changements au sein de l'activité cérébrale fonctionnelle permettent à un patient de conserver un niveau de performance comportementale comparable à celui attendu au sein de la population normale (Barulli & Stern, 2013; Gregory et al., 2017; Scheller et al., 2014). Le profil documenté chez cette patiente nous apparaît concorder avec cette définition, suggérant que cette hyperactivation bilatérale de la région temporale chez la patiente constitue un mécanisme actif de compensation qui sous-tend un traitement sémantique résiduel en dépit de l'atrophie marquée du LTA gauche.

D'ailleurs, compte tenu de cette atrophie, il s'est avéré plutôt surprenant que la patiente APPvs ait été en mesure de réaliser la tâche avec un niveau de performance indissociable de celui de personnes âgées saines, d'autant plus que l'implication bilatérale des LTA au sein du traitement sémantique est bien documentée (Ralph et al., 2017; Rice et al., 2015; Visser, Jefferies, et al., 2010). Cela dit, il a été suggéré au sein de certaines études que le degré d'activation de cette région est influencé par le niveau de spécificité requis par la tâche, et que les LTA bilatéraux seraient particulièrement sollicités lors du traitement des concepts à un niveau spécifique (subordonné) en comparaison avec un traitement plus général (superordonné) (Pobric et al., 2007; Ralph, 2014; Rogers et al., 2006; Tyler et al., 2004). En lien avec ces résultats, il a été évoqué que plus le niveau de spécificité requis par la tâche serait élevé, plus la représentation générée au sein du système représentationnel devrait être précise afin de permettre à l'individu de la distinguer (sur la base de détails idiosyncratiques) des représentations sémantiques avoisinantes qui partagent de nombreuses caractéristiques avec celle-ci, et que ce traitement perceptif et sémantique plus fin aurait en conséquence un coût

cognitif plus élevé (Ikeda, Patterson, Graham, Ralph, & Hodges, 2006; Tyler & Moss, 2001; Tyler et al., 2004). Or, notre tâche de jugement sémantique impliquait plutôt de traiter les stimuli à un niveau superordonné, lequel est généralement mieux préservé chez les patients APPvs. De façon concordante, nos résultats suggèrent que l'intégrité du réseau représentationnel (et donc, des deux « demi-hub » localisés sur la face ventrolatérale des LTA) ne serait toutefois pas essentielle pour continuer de soutenir ce traitement sémantique plus général, et que la sollicitation accrue du reste de ce réseau pourrait être suffisante pour permettre celui-ci. En contrastant ces résultats avec la performance comportementale affaiblie de la patiente APPvs aux épreuves de reconnaissance d'objets (c.-à-d. BORB; (Bier et al., 2011)), une explication plausible à cet effet serait que les représentations imprécises, voire incomplètes, générées par le système dégradé de cette patiente auraient néanmoins été suffisantes pour lui permettre de juger de l'appartenance d'un stimulus à une catégorie conceptuelle plutôt qu'à une autre, à condition qu'il y ait peu de chevauchement entre celles-ci (p. ex. animaux vs. outils). En outre, à la lumière des études récentes en connectivité fonctionnelle et structurelle qui suggèrent l'existence d'une gradation fonctionnelle du traitement sémantique au sein des LTA (Binney et al., 2012; Pascual et al., 2013), il est possible que chez cette patiente, la préservation relative de l'intégrité de la portion ventrale des LTA, qui partage une forte connectivité avec les systèmes visuels et serait spécialisée dans le traitement des stimuli visuels concrets, (Clarke & Tyler, 2015; Hoffman et al., 2015) contribue également à assurer un traitement sémantique résiduel efficace.

Dans l'ensemble, ces résultats permettent de mettre en évidence la robustesse du réseau sémantique. Aussi, le profil d'hyperactivation fonctionnelle observé chez la patiente est concordant avec les études qui suggèrent que ce réseau possède une capacité intrinsèque à se réorganiser lorsque l'intégrité de certaines de ses composantes est compromise (dans ce cas-ci, le « demi-hub » gauche), en augmentant la contribution fonctionnelle respective de la région controlatérale pour conserver un niveau d'efficacité suffisant à la tâche (Binney & Ralph, 2015; Jung & Lambon Ralph, 2016). Or, il s'agit à notre connaissance de la première fois qu'un tel phénomène est observé de façon aussi évidente dans un contexte neurodégénératif impliquant une atteinte asymétrique et relativement sélective des LTA, ces études ayant majoritairement été réalisées au moyen de protocoles en TMS chez des participants sains. Ces études ajoutent néanmoins à notre compréhension des mécanismes cérébraux dynamiques susceptibles d'être à

l'œuvre pour soutenir un traitement sémantique résiduel chez cette patiente, notamment en ce qui concerne la nature compensatoire de l'activation du LTA droit, dont l'intégrité est relativement mieux préservée. En effet, elles suggèrent qu'à l'amorce d'une tâche de nature sémantique, il y aurait une allocation initiale généreuse de ressources neuronales au sein du réseau sémantique « sain », impliquant les LTA bilatéraux, dont l'objectif serait de s'assurer que le système est en mesure de répondre aux exigences encore inconnues de la tâche. Au fil du temps, cette activation diminuerait jusqu'à devenir essentiellement unilatérale, afin d'atteindre un niveau optimal de parcimonie / d'efficacité à la tâche (Binney & Ralph, 2015). Cependant, lorsque l'intégrité du LTA gauche est diminuée, tel que c'est le cas chez cette patiente, l'apport de la région controlatérale serait régulé à la hausse et son activation serait maintenue plutôt que de diminuer avec le temps. Dans le même ordre d'idées, les modèles computationnels qui visent à explorer le fonctionnement du réseau sémantique suggèrent que dans le contexte d'une atteinte unilatérale du LTA, le fonctionnement de la région controlatérale demeure imperturbé, et la contribution réduite du LTA altéré permet à celle-ci d'exercer une influence dominante à l'égard du traitement à réaliser (Schapiro, McClelland, Welbourne, Rogers, & Ralph, 2013). Or, bien que ces hypothèses demeurent spéculatives en l'absence d'analyses de connectivité fonctionnelle, elles nous apparaissent plausibles et globalement concordantes avec les patrons respectifs d'activation neurofonctionnelle de chacun des groupes. Elles suggèrent par surcroît que ces mécanismes intrinsèques de plasticité cérébrale, qui permettent au réseau sémantique de se réorganiser spontanément pour conserver un bon niveau de performance à la tâche chez des sujets sains, puissent également être à l'œuvre afin de supporter un traitement résiduel dans le contexte d'une atteinte neurodégénérative de la région temporale antérieure.

En outre, dans le contexte de cette hyperactivation bilatérale des LTA, nos résultats permettent également de mettre en évidence une modulation différentielle de la composante N400 au sein des LTA respectifs chez la patiente. Rappelons qu'un patron typique de N400 (caractérisé par une activation accrue au sein cette même région lorsque les stimuli sont présentés en contexte incongruent (ex. *animal – marteau*) relativement à un contexte congruent (ex. *animal – chien*) ; voir Kutas and Federmeier (2011) pour plus détails sur la composante N400) est observé dans le LTA droit relativement plus préservé, tandis que le patron inverse semble se manifester au sein du LTA gauche (où le traitement des stimuli présentés en contexte

congruent génère une activation plus grande qu'en contexte incongruent). Or, lorsque considérés à lumière du modèle de réorganisation fonctionnelle STAC (Reuter-Lorenz & Park, 2014), il nous apparaît plausible que l'altération structurelle marquée du LTA gauche limite sa capacité à déployer les ressources supplémentaires nécessaires pour soutenir le processus décisionnel lorsque les items sont présentés en contexte incongruent. Le processus « d'échafaudage » permettant de soutenir cette opération impliquerait alors une sollicitation du LTA controlatéral. Cette région agirait ainsi comme un circuit de soutien secondaire dont l'implication serait maximale dans ce contexte, tandis que le traitement des items présentés en contexte congruent pourrait continuer d'être soutenu majoritairement par la portion péri-atrophique du LTA gauche. Néanmoins, la nature de cette possible collaboration entre les LTA, ainsi que leurs rôles compensatoires spécifiques respectifs dans le traitement sémantique résiduel observé chez cette patiente, devront être étudiés de façon plus approfondie avant que nous puissions mieux comprendre les mécanismes spécifiques qui contribuent à cette dynamique fonctionnelle.

En somme, ces résultats suggèrent que, dans l'APPvs, le déploiement de mécanismes compensatoires au sein de régions spécifiques du réseau sémantique permet de soutenir un traitement sémantique général, en dépit d'une incapacité à effectuer un traitement plus spécifique tel que corroboré par une performance comportementale déficitaire aux épreuves neuropsychologiques classiques permettant d'évaluer la MS. En concordance avec les études réalisées auprès de sujets sains, cette étude soutient également l'idée que le traitement sémantique est régi par une collaboration dynamique entre les LTA (« demi-hub »), où une sollicitation accrue de la portion péri-atrophique du LTA gauche et du LTA droit peut compenser la dysfonction du « demi-hub » typiquement observée dans l'APPvs, lorsqu'un traitement sémantique plus général demeure possible.

Enfin, ce patron d'hyperactivation fonctionnelle nous apparaît avoir un potentiel intérêt clinique, dans la mesure où il reflète la capacité du réseau sémantique à se réorganiser dans le contexte d'une atteinte significative des LTA. Bien que ceci ne constitue pas un objectif de la présente thèse, il pourrait être pertinent de considérer l'apport potentiel de ces marqueurs fonctionnels lors de l'élaboration et du choix des programmes de rééducation cognitive qui sont mis en place auprès des patients. Dans la mesure où leur autonomie fonctionnelle au quotidien

repose en grande partie sur la capacité à s'appuyer sur leurs connaissances conceptuelles, même partielles, il nous apparaît pertinent de mieux comprendre les variables qui font en sorte que certains patients sont plus susceptibles de bénéficier d'un programme de rééducation des connaissances sémantiques (p. ex. réapprentissage de certains mots et de leur signification). Il serait ainsi intéressant d'étudier dans quelle mesure les patrons d'activité fonctionnelle liés au traitement sémantique pourraient nous renseigner sur la capacité d'un patient à maintenir et à généraliser les apprentissages réalisés à différents contextes (p. ex. patrons qui seraient davantage « *intervention responsive* »), suggérant un potentiel effet bénéfique durable et généralisable de la rééducation. Bien qu'à notre connaissance ces aspects n'aient pas été investigués à ce jour, ils ont notamment été évoqués par Savage, Piguet et Hodges (2014) au terme d'un protocole d'intervention ayant pour objectif de diminuer l'anomie qui afflige les patients APPvs. Ce programme de rééducation cognitive a permis une généralisation des acquis (transfert des apprentissages à d'autres tâches) chez certains patients, particulièrement ceux dans les stades débutants de la maladie, tandis que ceux dont les troubles sémantiques étaient plus sévères ont démontré une capacité de transfert plus limitée. Or, les auteurs de l'étude émettent l'hypothèse que la capacité à généraliser ces acquis sémantiques dépend du bon fonctionnement de certaines sous-régions du LTA, appuyant l'importance de mieux saisir les paramètres neurofonctionnels associés à un impact positif significatif de ce type d'entraînement cognitif sur le fonctionnement des patients APPvs (Savage et al., 2014). Dans d'autres circonstances, il deviendrait alors préférable de privilégier des adaptations environnementales qui reposent sur le recrutement de réseaux alternatifs (p. ex. procéduraux) mieux préservés chez ces patients (p. ex. apprentissage d'une séquence de recherche au sein de bases de données imagées afin d'accéder aux informations concernant le nom et la fonction de divers objets). À cet effet, diverses interventions s'appuyant sur les nouvelles technologies portables (p. ex. téléphones intelligents) pour favoriser l'adaptation des patients qui présentent de tels défis sont actuellement à l'étude au sein de notre laboratoire de recherche.

#### ***4.1.5 Implications théoriques générales***

En somme, ces deux études fournissent des pistes intéressantes de compréhension sur les mécanismes de plasticité cérébrale qui sont déployés afin de contrer la détérioration sémantique qui caractérise la MA et l'APPvs. Cette section vise à contraster de façon plus

directe les profils obtenus au sein de celles-ci, afin d'en dégager les particularités respectives et les éléments communs. Dans un premier temps, rappelons que malgré notre souci de veiller à ce que les paradigmes employés soient aussi similaires que possible, de manière à favoriser une comparaison entre ces deux populations cliniques, les particularités inhérentes à la nature et à la sévérité de leurs atteintes sémantiques respectives ont également motivé certains choix méthodologiques. Nous avons ainsi jugé pertinent d'adapter le choix des stimuli (et conséquemment, le niveau de spécificité du traitement sémantique requis par ceux-ci) afin de tenir compte d'une part, de la subtilité de l'atteinte sémantique observable dans le stade prodromal de la MA, particulièrement sensible aux entités uniques telles que les visages célèbres, et d'autre part, de la sévérité de cette même atteinte dans l'APPvs, où en fonction des profils dressés dans la littérature, nous anticipions qu'un traitement plus fin de cette nature n'aurait pas été possible. En conséquence, il n'est pas à exclure que ces choix aient influencé la nature et la localisation des activations fonctionnelles cérébrales respectives observées au sein de ces deux populations cliniques. Par ailleurs, en concordance avec les trajectoires évolutives distinctes qui caractérisent la MA et l'APPvs, il importe de souligner les divergences existantes dans la localisation et la sévérité des altérations structurelles documentées au sein des deux groupes. Pour toutes ces raisons, l'exercice actuel se veut une première amorce de comparaison des mécanismes de plasticité cérébrale associés à la détérioration sémantique dans ces deux maladies neurodégénératives, afin de documenter le potentiel de réorganisation/compensation fonctionnelle du réseau sémantique dans le vieillissement pathologique.

Rappelons dans un premier temps que le traitement sémantique repose sur l'action concertée de deux sous-réseaux interconnectés, tel que conceptualisé au sein des modèles récents de cognition sémantique contrôlée. Le premier réseau *représentationnel* serait distribué au sein des LTA bilatéraux, où deux « demi-hub » fonctionneraient en tandem pour assurer le traitement sémantique, formant un système bilatéral, interactif et partiellement redondant, tandis que le second réseau *de contrôle*, localisé au sein du CPI et de la région temporopariétale, permettrait plutôt d'optimiser ce traitement afin de répondre aux contingences générées par la tâche (Binder et al., 2009; Ralph et al., 2017; Visser, Jefferies, et al., 2010; Whitney et al., 2010; Whitney et al., 2012).

De façon intéressante, au-delà des différences méthodologiques évoquées précédemment, les patrons d'activité fonctionnelle observés au sein de ces deux populations cliniques dans le contexte d'une tâche de jugement sémantique sont caractérisés par une hyperactivation du LTA droit, tandis que l'intégrité (structurelle et/ou fonctionnelle) de la région controlatérale est compromise. En dépit d'une atteinte nettement plus sévère du LTA gauche dans l'APPvs que dans le TCLa, cet élément commun évoque la possibilité que des mécanismes similaires de plasticité cérébrale puissent être déployés au sein du réseau sémantique afin de compenser la détérioration de la MS présente dans ces deux maladies neurodégénératives. Plus précisément, ces profils suggèrent que lorsqu'une portion du réseau sémantique représentationnel (« demi-hub ») se trouve compromise, la contribution relative du LTA dont l'intégrité (structurelle et fonctionnelle) est relativement mieux préservée se voit augmentée afin de favoriser un traitement résiduel. De ce fait, les processus actifs de réorganisation/compensation fonctionnelle observés au sein de ces deux populations cliniques semblent reposer majoritairement sur des régions qui assument déjà un rôle actif au sein du réseau sémantique, plutôt que d'impliquer le recrutement de régions ou de réseaux alternatifs.

Tel qu'évoqué au sein de la section précédente, ce type de patron d'activation s'avère d'ailleurs concordant avec ceux d'études récentes réalisées auprès de sujets sains, où le fait d'induire une lésion virtuelle unilatérale du LTA gauche au moyen de la TMS avait pour effet de déclencher un mécanisme adaptatif intrinsèque de plasticité cérébrale au sein du réseau sémantique. Plus précisément, ces protocoles mettent en évidence une redistribution de la charge respective assumée par chacun des LTA, caractérisée par une augmentation de la contribution du LTA droit, ou du « demi-hub » fonctionnel (non-atteint), qui s'accompagne d'une augmentation de la connectivité fonctionnelle inter-LTA (Binney & Ralph, 2015; Jung & Lambon Ralph, 2016). Dans le contexte de la présente thèse, ce profil d'hyperactivation commun aux deux groupes de patients appuie l'idée d'un réseau sémantique étendu, bilatéral et relativement résistant aux dommages cérébraux, dont la robustesse repose à la fois sur la collaboration dynamique entre ses différentes composantes et sur la capacité du réseau à moduler leur contribution respective (Schapiro et al., 2013), ce qui permet d'assurer un traitement résiduel lorsque l'intégrité fonctionnelle et/ou structurelle de certaines composantes est compromise

Cela dit, il est intéressant de constater que le recrutement du LTA gauche ne semble pas contribuer de la même façon à la performance au sein des groupes, alors que la patiente APPvs semble notamment s'appuyer sur une hyperactivation de la portion péri-lésionnelle du LTA gauche pour maintenir un bon niveau de performance, tandis que la sollicitation accrue de cette même région est plutôt associée à une diminution de la performance chez les patients TCLa. Or, malgré une contribution bilatérale bien établie des LTA dans le traitement sémantique (Binney et al., 2010; Rice et al., 2015; Visser, Jefferies, et al., 2010), il est possible que la contribution relative des LTA gauche et droit diffère en fonction de la nature des stimuli utilisés auprès des groupes respectifs. De ce fait, certaines études suggèrent une spécialisation relative du LTA droit dans l'accès aux informations sémantiques biographiques de personnes célèbres à partir de leur visage (Drane et al., 2013; Gainotti, 2007, 2015), laquelle serait possiblement liée au fait que cette région bénéficie d'une connectivité préférentielle avec les régions occipito-temporales droites, largement impliquées dans le traitement des visages, la situant conséquemment à l'intersection de ces mécanismes perceptifs de haut niveau et du réseau sémantique (Collins & Olson, 2014; Rice et al., 2015). Il est ainsi possible, en lien avec leur vulnérabilité particulière au déclin sémantique, que le traitement sémantique associé aux visages célèbres repose sur des mécanismes fonctionnels moins flexibles et plus limités que ceux qui sous-tendent la formation de représentations conceptuelles plus générales. Ainsi, les mécanismes de plasticité cérébrale à l'œuvre pour compenser la dégradation de ces connaissances pourraient reposer davantage sur une sollicitation accrue de la voie visuo-ventrale de l'hémisphère droit, plutôt que sur une contribution des régions péri-lésionnelles du LTA gauche.

Un autre point qui nous apparaît pertinent à soulever concerne l'apport des processus sémantiques contrôlés dans le contexte d'une dégradation sémantique centrale, telle qu'observée au sein de ces deux maladies neurodégénératives. Or, dans les deux cas, nous n'avons pas été en mesure de mettre en évidence une contribution significative du CPI ou de la région temporopariétale au traitement sémantique. En conséquence, il nous apparaît pertinent de s'interroger sur la façon dont l'activation est modulée au sein du réseau sémantique élargi dans le contexte d'une atteinte en MS, dans la mesure où ces deux études suggèrent que les mécanismes de compensation fonctionnelle déployés pour contrer la dégradation conceptuelle demeurent relativement restreints au sein du réseau représentationnel (c.-à-d. LTA péri-



atrophique et controlatéral). Ce profil nous amène donc à considérer la possibilité qu'une sollicitation accrue du réseau de contrôle sémantique soit contributive à la tâche lorsque les demandes en lien avec la récupération d'informations en MS sont élevées et surtout, lorsque que le réseau représentationnel est largement préservé tandis que leur contribution deviendrait nettement moins fiable, dans le contexte d'une dégradation centrale des connaissances sémantiques.

### **4.3 Limites méthodologiques de la thèse et pistes futures**

En dépit de toute l'attention portée sur le plan méthodologique, les études qui constituent cette thèse présentent certaines limites qui méritent d'être rapportées. Dans un premier temps, ces deux études ont été réalisées auprès de groupes de tailles restreintes, ce qui limite la portée et la généralisation des résultats à une population plus grande. Or, mentionnons qu'il est particulièrement difficile d'utiliser la MEG auprès de personnes âgées qui présentent de surcroît une atteinte cognitive. Par conséquent, un nombre nettement plus important de patients TCLa avait été initialement recruté, mais plusieurs participants ont dû être rejetés au fil de l'expérimentation, principalement en raison de contraintes en lien avec compatibilité MEG, de mouvements de la tête et des yeux et d'artéfacts significatifs lors des analyses statistiques. Une autre limite de ces études réside dans le fait qu'elles n'incluent pas de mesures longitudinales de suivi ou de comparaisons intra-sujet sur les variables d'intérêt. Ainsi, les interprétations sur la nature compensatoire des profils d'hyperactivation documentés au sein des groupes de patients doivent demeurer prudentes car certaines incertitudes persistent quant aux niveaux initiaux de performance des patients en lien avec l'activité cérébrale et la charge structurale (Gregory et al., 2017). De même, bien que nous ayons essayé de contrôler plusieurs facteurs en faisant correspondre nos groupes selon l'âge et le niveau d'éducation, il aurait été intéressant de pouvoir corrélérer les résultats obtenus avec des mesures plus explicites de la réserve cognitive et cérébrale, afin de pouvoir mieux rendre compte de la complexité des patrons observés chez ces patients. Des limites plus précises à chacune des études sont également mentionnées au sein des sections suivantes.

En ce qui concerne l'étude réalisée auprès des patients TCLa, une limite qui se doit d'être soulignée consiste en l'absence de biomarqueurs reflétant la charge amyloïde des patients,

lesquels permettraient d'appuyer une étiologie commune aux profils retrouvés chez ceux-ci et de s'assurer qu'ils se situent tous dans le stade prodromal de la MA (Albert et al., 2011). Rappelons néanmoins que ces patients nous ont été référés par des spécialistes de l'IUGM de Montréal, où ils avaient déjà été évalués et diagnostiqués par une équipe de neurologues experts, de gériatres et de neuropsychologues. Des antécédents détaillés (y compris des échelles cliniques comme celle de Hachinski pour évaluer le risque vasculaire) et un examen physiologique ont également été réalisés auprès de ces patients pour exclure toute maladie neurologique ou cardiovasculaire susceptible de rendre compte de la déficience cognitive. De ce fait, malgré l'absence de ces biomarqueurs, la sélection de ces patients repose sur un processus de sélection rigoureux. Il aurait néanmoins été très pertinent d'explorer la relation existante entre la charge amyloïde présente au sein de certaines régions du réseau sémantique et leur potentiel d'activation fonctionnelle. Malgré tout, il sera intéressant d'assurer un suivi auprès de ces patients afin de déterminer *a posteriori* ceux qui ont réellement converti vers une MA. Dans le même ordre d'idées, il serait pertinent d'explorer de façon plus approfondie si les patients qui ont évolué vers une MA présentent des particularités communes relatives à la nature de l'atteinte en MS et à leurs patrons respectifs d'activation fonctionnelle. Il aurait également été informatif de réaliser ce même protocole auprès de patients MA (ou encore d'effectuer un suivi longitudinal auprès de ces patients TCLa) afin de bien documenter dans quelle mesure les mécanismes de réorganisation fonctionnelle observés dans le stade infraclinique de la MA continuent d'évoluer en fonction de la progression pathologique, et s'il existe un seuil de dégradation à partir duquel une compensation fonctionnelle n'est plus possible. En outre, bien que les analyses supplémentaires réalisées sur certaines composantes précoces liées au traitement perceptif des visages ne suggèrent pas d'altérations significatives susceptibles de contribuer à la performance comportementale des patients TCLa, il aurait été intéressant de considérer l'ajout d'une tâche de perception des visages afin d'investiguer celles-ci de façon plus approfondie.

En ce qui concerne l'étude de cas réalisée auprès de la patiente APPvs, rappelons que comme il est de mise avec toutes les études de cas uniques, les résultats présentés au sein de cette étude doivent être interprétés avec prudence. Ils devront également être reproduits au sein d'un plus grand échantillon de patients APPvs, afin de confirmer que les mécanismes cérébraux

spécifiques observés en lien avec le traitement sémantique résiduel sont représentatifs de cette population clinique. Enfin, il serait également intéressant d'explorer comment une modulation du niveau de difficulté / spécificité de la tâche sémantique pourrait avoir un impact sur les patrons d'hyperactivation fonctionnelle et de compensation dans le contexte de cette maladie neurodégénérative.

## **4.4 Conclusion**

En somme, les résultats obtenus appuient la pertinence d'investiguer le fonctionnement de la MS lors de l'évaluation neuropsychologique de patients âgés afin de favoriser le dépistage précoce de certaines maladies neurodégénératives. Ils soulignent par ailleurs l'importance de recourir à des épreuves qui sont suffisamment sensibles (p. ex. connaissances biographiques sur les personnes célèbres) pour détecter certains troubles sémantiques subtils, susceptibles de s'inscrire au sein d'un processus neurodégénératif, qui n'apparaissent pas toujours évident au sein des épreuves classiquement utilisées pour investiguer cette sphère cognitive. En outre, les patrons d'activation fonctionnelle mis en évidence au sein de ces études appuient l'idée d'un réseau sémantique élargi, robuste et résistant, qui possède une capacité intrinsèque à se réorganiser lorsque l'intégrité fonctionnelle ou structurelle de certaines de ses composantes est compromise dans le contexte d'une maladie neurodégénérative. Bien que ces processus actifs de réorganisation fonctionnelle diffèrent en fonction de la nature et la localisation de l'atteinte, ils reposent majoritairement sur des régions qui assument déjà un rôle actif au sein du réseau sémantique, plutôt que d'impliquer le recrutement de régions ou de réseaux alternatifs. Une augmentation de la contribution fonctionnelle respective du LTA pourrait ainsi favoriser une préservation relative (en lien avec un traitement plus spécifique) ou complète (lors d'un traitement plus général) de la capacité des patients à réaliser un traitement sémantique (Binney & Ralph, 2015; Jung & Lambon Ralph, 2016). En conclusion, les résultats de cette thèse ont permis d'apporter une compréhension plus approfondie des corrélats neurofonctionnels et des mécanismes actifs de compensation fonctionnelle qui sont associés à la détérioration sémantique caractéristique de deux maladies neurodégénératives. Dans le contexte du développement de méthodes d'intervention novatrices visant à préserver l'autonomie fonctionnelle de ces patients, telle que la neurostimulation (Hung et al., 2017), il s'agit certainement d'éléments qui mériteront d'être considérés afin de guider les paramètres d'utilisation de ces technologies.

## BIBLIOGRAPHIE

- Acosta-Cabronero, J., Patterson, K., Fryer, T. D., Hodges, J. R., Pengas, G., Williams, G. B., & Nestor, P. J. (2011). Atrophy, hypometabolism and white matter abnormalities in semantic dementia tell a coherent story. *Brain*, *134*(7), 2025-2035.
- Adlam, A.-L., 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.
- Agosta, F., Henry, R. G., Migliaccio, R., Neuhaus, J., Miller, B. L., Dronkers, N. F., . . . Gorno-Tempini, M. L. (2010). Language networks in semantic dementia. *Brain*, *133*(Pt 1), 286-299. doi:10.1093/brain/awp233
- Ahmed, S., Arnold, R., Thompson, S. A., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2008). Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. *cortex*, *44*(6), 746-752.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Petersen, R. C. (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. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(3), 270-279.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, 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.
- Angel, L., & Isingrini, M. (2015). Le vieillissement neurocognitif: entre pertes et compensation. *L'Année psychologique*, *115*(02), 289-324.
- Ansado, J., Marsolais, Y., Methqal, I., Alary, F., & Joannette, Y. (2013). The adaptive aging brain: evidence from the preservation of communication abilities with age. *European Journal of Neuroscience*, *37*(12), 1887-1895.

- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A.-K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis: American Psychological Association.
- Bailly, M., Destrieux, C., Hommet, C., Mondon, K., Cottier, J.-P., Beaufils, E., . . . Ribeiro, M.-J. (2015). Precuneus and Cingulate Cortex Atrophy and Hypometabolism in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: MRI and 18F-FDG PET Quantitative Analysis Using FreeSurfer. *BioMed Research International*, 2015, 8. doi:10.1155/2015/583931
- Baltes, P. B., Staudinger, U. M., Maercker, A., & Smith, J. (1995). People nominated as wise: a comparative study of wisdom-related knowledge. *Psychology and aging*, 10(2), 155.
- 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 Alzheimer's Disease*, 28(4), 823-837.
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in cognitive sciences*, 17(10), 502-509.
- Bejanin, A., Chételat, G., Laisney, M., Pélerin, A., Landeau, B., Merck, C., . . . Desgranges, B. (2017). Distinct neural substrates of affective and cognitive theory of mind impairment in semantic dementia. *Social neuroscience*, 12(3), 287-302.
- Belleville, S., Gauthier, S., Lepage, É., Kergoat, M.-J., & Gilbert, B. (2014). Predicting decline in mild cognitive impairment: A prospective cognitive study. *Neuropsychology*, 28(4), 643.
- Belliard, S. (2007). Mémoire sémantique. *La Lettre du neurologue*, 11(1).
- Belliard, S., Bon, L., LeMoal, S., Jonin, P. Y., Vercelletto, M., & LeBail, B. (2007). Semantic dementia. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillissement*, 5(2), 127-138.
- Benoit, S., Rouleau, I., Langlois, R., Dostie, V., & Joubert, S. (2018). Le POP-40: un nouvel outil d'évaluation de la mémoire sémantique liée aux personnes célèbres. *Revue de neuropsychologie*, 10(1), 91-103.
- Benoit, S., Rouleau, I., Langlois, R., Dostie, V., Kergoat, M.-J., & Joubert, S. (2017). The impact of time and repeated exposure on famous person knowledge in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 31(7), 697.

- Besson, M., Magne, C., & Regnault, P. (2004). Le traitement du langage. *L'imagerie fonctionnelle électrique (EEG) et magnétique (MEG): Ses applications en sciences cognitives*, 185-216.
- Bier, N., Macoir, J., Joubert, S., Bottari, C., Chayer, C., Pigot, H., . . . Team, S. (2011). Cooking “Shrimp à la Créole”: A pilot study of an ecological rehabilitation in semantic dementia. *Neuropsychological rehabilitation*, 21(4), 455-483.
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 19(12), 2767-2796.
- Binney, R. J., Embleton, K. V., Jefferies, E., Parker, G. J., & Lambon Ralph, M. A. (2010). The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2728-2738.
- Binney, R. J., Parker, G. J., & Ralph, M. A. L. (2012). Convergent connectivity and graded specialization in the rostral human temporal lobe as revealed by diffusion-weighted imaging probabilistic tractography. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(10), 1998-2014.
- Binney, R. J., & Ralph, M. A. L. (2015). Using a combination of fMRI and anterior temporal lobe rTMS to measure intrinsic and induced activation changes across the semantic cognition network. *Neuropsychologia*, 76, 170-181.
- Borg, C., Thomas-Antérion, 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.
- Bozeat, S., Ralph, M. A., Graham, K. S., Patterson, K., Wilkin, H., Rowland, J., . . . Hodges, J. R. (2003). A duck with four legs: Investigating the structure of conceptual knowledge using picture drawing in semantic dementia. *Cognitive neuropsychology*, 20(1), 27-47. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/02643290244000176>
- Bozeat, S., Ralph, M. A., Patterson, K., Garrard, P., & Hodges, J. R. (2000). Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 38(9), 1207-1215. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932%2800%2900034-8>

- 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.
- 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. *J Cogn Neurosci*, *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.
- Brambati, S. M., Rankin, K., Narvid, J., Seeley, W., Dean, D., Rosen, H., . . . Gorno-Tempini, M. L. (2009). Atrophy progression in semantic dementia with asymmetric temporal involvement: a tensor-based morphometry study. *Neurobiology of aging*, *30*(1), 103-111.
- Burke, D. M. (2006). Representation and aging. *Lifespan cognition: Mechanisms of change*, 193-206.
- Burton, A. M., & Bruce, V. (1992). I recognize your face but I can't remember your name: A simple explanation? *British Journal of Psychology*, *83*(1), 45-60.
- Busigny, T., Joubert, S., Felician, O., Ceccaldi, M., & Rossion, B. (2010). Holistic perception of the individual face is specific and necessary: Evidence from an extensive case study of acquired prosopagnosia. *Neuropsychologia*, *48*(14), 4057-4092.
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*, *17*(3), 1394-1402. doi:S1053811902912802 [pii]
- Cabeza, R., & Dennis, N. A. (2012). Frontal lobes and aging. *Principles of frontal lobe function. 2d ed. New York: Oxford University Press. p*, 628-652.
- Catani, M., Mesulam, M. M., Jakobsen, E., Malik, F., Martersteck, A., Wienceke, C., . . . Weintraub, S. (2013). A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain*, *136*(8), 2619-2628.
- Cavada, C., & Schultz, W. (2000). The Mysterious Orbitofrontal Cortex. Foreword. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 205.

- Cerami, C., Della Rosa, P. A., Magnani, G., Santangelo, R., Marcone, A., Cappa, S. F., & Perani, D. (2015). Brain metabolic maps in mild cognitive impairment predict heterogeneity of progression to dementia. *NeuroImage: Clinical*, *7*, 187-194.
- Chedid, G., Wilson, M. A., Provost, J.-S., Joubert, S., Rouleau, I., & Brambati, S. M. (2016). Differential involvement of the anterior temporal lobes in famous people semantics. *Frontiers in psychology*, *7*.
- Chertkow, H., & Bub, D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type : What do various measures measure? *Brain*, *113*(2), 397-417. doi:10.1093/brain/113.2.397
- Clague, F., Graham, K. S., Thompson, S. A., & Hodges, J. R. (2011). Is knowledge of famous people compromised in mild cognitive impairment? *Cognitive and Behavioral Neurology*, *24*(3), 134-144.
- Clarke, A., & Tyler, L. K. (2015). Understanding what we see: how we derive meaning from vision. *Trends in cognitive sciences*, *19*(11), 677-687.
- Collins, J. A., & Olson, I. R. (2014). Beyond the FFA: the role of the ventral anterior temporal lobes in face processing. *Neuropsychologia*, *61*, 65-79.
- Cuetos, F., Rodríguez-Ferreiro, J., & Menéndez, M. (2009). Semantic markers in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *28*(3), 267-274.
- Czarnecki, K., Duffy, J. R., Nehl, C. R., Cross, S. A., Molano, J. R., Jack, C. R., . . . Boeve, B. F. (2008). Very early semantic dementia with progressive temporal lobe atrophy: an 8-year longitudinal study. *Archives of Neurology*, *65*(12), 1659-1663.
- Damasio, H., Grabowski, T. J., Tranel, D., Hichwa, R. D., & Damasio, A. R. (1996). A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, *380*(6574), 499-505. doi:10.1038/380499a0
- Daselaar, S. M., Iyengar, V., Davis, S. W., Eklund, K., Hayes, S. M., & Cabeza, R. (2013). Less wiring, more firing: low-performing older adults compensate for impaired white matter with greater neural activity. *Cerebral Cortex*, *25*(4), 983-990.
- Davies, R. R., Graham, K. S., Xuereb, J. H., Williams, G. B., & Hodges, J. R. (2004). The human perirhinal cortex and semantic memory. *European Journal of Neuroscience*, *20*(9), 2441-2446.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2007). Que PASA? The posterior–anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 1201-1209.



- Delacourte, A. (2006). The natural and molecular history of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 9(3 Supplement), 187-194.
- Delacourte, A., David, J., Sergeant, N., Buee, L., Wattez, A., Vermersch, P., . . . Lebert, F. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(6), 1158-1158.
- Deloche, G., & Hannequin, D. (1997). *Test de dénomination orale d'image: DO 80*.
- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. *The handbook of aging and cognition*, 3, 1-54.
- Desgranges, B., Matuszewski, V., Piolino, P., Chetelat, G., Mezenge, F., Landeau, B., . . . Eustache, F. (2007). Anatomical and functional alterations in semantic dementia: a voxel-based MRI and PET study. *Neurobiol Aging*, 28(12), 1904-1913. doi:S0197-4580(06)00301-0 [pii]  
10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.006
- Devlin, J. T., Russell, R. P., Davis, M. H., Price, C. J., Wilson, J., Moss, H. E., . . . Tyler, L. K. (2000). Susceptibility-induced loss of signal: comparing PET and fMRI on a semantic task. *Neuroimage*, 11(6), 589-600.
- Di Russo, F., Martínez, A., Sereno, M. I., Pitzalis, S., & Hillyard, S. A. (2002). Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Human brain mapping*, 15(2), 95-111.
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Greve, D. N., Chua, E. F., Rand-Giovannetti, E., Rentz, D. M., . . . Blacker, D. (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, 65(3), 404-411.
- Dickerson, B. C., & Sperling, R. A. (2008). Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia*, 46(6), 1624-1635.
- Drane, D. L., Ojemann, J. G., Phatak, V., Loring, D. W., Gross, R. E., Hebb, A. O., . . . Saindane, A. M. (2013). Famous face identification in temporal lobe epilepsy: support for a multimodal integration model of semantic memory. *cortex*, 49(6), 1648-1667.
- 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.

- Duncan, J. (2010). The multiple-demand (MD) system of the primate brain: mental programs for intelligent behaviour. *Trends in cognitive sciences*, 14(4), 172-179.
- Dusjardin, K., & Lemaire, P. (2008). *Neuropsychologie du Vieillissement Normal et Pathologique*. Paris: Masson.
- Eimer, M. (2011). The face-sensitive N170 component of the event-related brain potential. *The Oxford handbook of face perception*, 28, 329-344.
- 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.
- Federmeier, K. D., & Laszlo, S. (2009). Chapter 1 : Time for Meaning: Electrophysiology Provides Insights into the Dynamics of Representation and Processing in Semantic Memory *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 51, pp. 1-44): Academic Press.
- Fedorenko, E., Duncan, J., & Kanwisher, N. (2012). Language-selective and domain-general regions lie side by side within Broca's area. *Current Biology*, 22(21), 2059-2062.
- Fodor, J. A. (1983). *The modularity of mind: An essay on faculty psychology*: MIT press.
- Freunberger, R., Klimesch, W., Doppelmayr, M., & Höller, Y. (2007). Visual P2 component is related to theta phase-locking. *Neuroscience letters*, 426(3), 181-186.
- Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack, C. R., Scheltens, P., & Thompson, P. M. (2010). The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(2), 67-77.
- Gainotti, G. (2007). Face familiarity feelings, the right temporal lobe and the possible underlying neural mechanisms. *Brain research reviews*, 56(1), 214-235.
- Gainotti, G. (2012). The format of conceptual representations disrupted in semantic dementia: a position paper. *cortex*, 48(5), 521-529.
- Gainotti, G. (2015). Is the difference between right and left ATLs due to the distinction between general and social cognition or between verbal and non-verbal representations? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 51, 296-312.
- Gainotti, G., Barbier, A., & Marra, C. (2003). Slowly progressive defect in recognition of familiar people in a patient with right anterior temporal atrophy. *Brain*, 126(4), 792-803.

- Galantucci, S., Tartaglia, M. C., Wilson, S. M., Henry, M. L., Filippi, M., Agosta, F., . . . Miller, B. L. (2011). White matter damage in primary progressive aphasia: a diffusion tensor tractography study. *Brain*, *134*(10), 3011-3029.
- Galdo-Alvarez, S., Lindín, M., & Díaz, F. (2009). Age-related prefrontal over-recruitment in semantic memory retrieval: Evidence from successful face naming and the tip-of-the-tongue state. *Biological psychology*, *82*(1), 89-96.
- Galton, C. J., Patterson, K., Graham, K., Lambon-Ralph, M., Williams, G., Antoun, N., . . . Hodges, J. (2001). Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology*, *57*(2), 216-225.
- García-Herranz, S., Díaz-Mardomingo, M. C., & Peraita, H. (2016). Neuropsychological predictors of conversion to probable Alzheimer disease in elderly with mild cognitive impairment. *Journal of neuropsychology*, *10*(2), 239-255.
- Gardner, H. E., Ralph, M. A. L., Dodds, N., Jones, T., Ehsan, S., & Jefferies, E. (2012). The differential contributions of pFC and temporo-parietal cortex to multimodal semantic control: exploring refractory effects in semantic aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *24*(4), 778-793.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, *367*(9518), 1262-1270. doi:S0140-6736(06)68542-5 [pii]10.1016/S0140-6736(06)68542-5
- Giffard, B., Desgranges, B., Nore-Mary, F., Lalevée, C., Beaunieux, H., de la Sayette, V., . . . Eustache, F. (2002). The dynamic time course of semantic memory impairment in Alzheimer's disease: clues from hyperpriming and hypoprimering effects. *Brain*, *125*(9), 2044-2057.
- 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.
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Weintraub, S. (1983). *Boston naming test*: Lea & Febiger.
- Goral, M., Spiro, A., Albert, M. L., Obler, L. K., & Connor, L. T. (2007). Change in lexical retrieval skills in adulthood. *The Mental Lexicon*, *2*(2), 215-238.

- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S., . . . Boeve, B. F. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, *76*(11), 1006-1014.
- Gorno-Tempini, M. L., & Price, C. J. (2001). Identification of famous faces and buildings: a functional neuroimaging study of semantically unique items. *Brain*, *124*(Pt 10), 2087-2097.
- Gorno-Tempini, M. L., Price, C. J., Josephs, O., Vandenberghe, R., Cappa, S. F., Kapur, N., . . . Tempini, M. L. (1998). The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain*, *121*(11), 2103-2118.
- Grabowski, T. J., Damasio, H., Tranel, D., Ponto, L. L. B., Hichwa, R. D., & Damasio, A. R. (2001). A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. *Human brain mapping*, *13*(4), 199-212.
- Greene, J. D., & Hodges, J. R. (1996). Identification of famous faces and famous names in early Alzheimer's disease: Relationship to anterograde episodic and general semantic memory. *Brain*, *119*(1), 111-128.
- Gregory, S., Long, J. D., Klöppel, S., Razi, A., Scheller, E., Minkova, L., . . . Leavitt, B. R. (2017). Operationalizing compensation over time in neurodegenerative disease. *Brain*, *140*(4), 1158-1165.
- Grill-Spector, K., Knouf, N., & Kanwisher, N. (2004). The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nature neuroscience*, *7*(5), 555-562.
- Guillozet, A. L., Weintraub, S., Mash, D. C., & Mesulam, M. M. (2003). Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *60*(5), 729-736.
- Hämäläinen, A., Pihlajamäki, M., Tanila, H., Hänninen, T., Niskanen, E., Tervo, S., . . . Soininen, H. (2007). Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, *28*(12), 1889-1903.
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, *256*(5054), 184.
- Hari, R., Levänen, S., & Raij, T. (2000). Timing of human cortical functions during cognition: role of MEG. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(12), 455-462.

- Haslam, C., Kay, J., Hanley, J. R., & Lyons, F. (2004). Biographical knowledge: Modality-specific or modality-neutral? *cortex*, *40*(3), 451-466.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. [Review]. *Trends Cogn Sci*, *4*(6), 223-233.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. [Review]. *Biol Psychiatry*, *51*(1), 59-67.
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature reviews. Neuroscience*, *5*(2), 87.
- Heine, M. K., Ober, B. A., & Shenaut, G. K. (1999). Naturally occurring and experimentally induced tip-of-the-tongue experiences in three adult age groups. *Psychology and aging*, *14*(3), 445.
- Henson, R., Mattout, J., Singh, K., Barnes, G., Hillebrand, A., & Friston, K. (2007). Population-level inferences for distributed MEG source localization under multiple constraints: application to face-evoked fields. *Neuroimage*, *38*(3), 422-438.
- Hillyard, S. A., Vogel, E. K., & Luck, S. J. (1998). Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention: electrophysiological and neuroimaging evidence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *353*(1373), 1257-1270.
- Hodges, J. R., Erzinçlioğlu, S., & Patterson, K. (2006). Evolution of cognitive deficits and conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment: a very-long-term follow-up study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *21*(5-6), 380-391.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*, *33*(4), 441-459.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *The Lancet Neurology*, *6*(11), 1004-1014.
- Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, *30*(4), 301-314.
- Hodges, J. R., Savage, S., & Patterson, K. E. (2016). Semantic dementia (semantic variant primary progressive aphasia). *The Behavioral Neurology of Dementia*, 178.

- Hoffman, P., Binney, R. J., & Ralph, M. A. L. (2015). Differing contributions of inferior prefrontal and anterior temporal cortex to concrete and abstract conceptual knowledge. *cortex*, *63*, 250-266.
- Hoffman, P., Jefferies, E., & Ralph, M. A. L. (2010). Ventrolateral prefrontal cortex plays an executive regulation role in comprehension of abstract words: convergent neuropsychological and repetitive TMS evidence. *Journal of Neuroscience*, *30*(46), 15450-15456.
- Howard, D., & Patterson, K. E. (1992). *The Pyramids and Palm Trees Test: A test of semantic access from words and pictures*: Thames Valley Test Company.
- Hung, J., Bauer, A., Grossman, M., Hamilton, R. H., Coslett, H., & Reilly, J. (2017). Semantic feature training in combination with transcranial direct current stimulation (tDCS) for progressive anomia. *Frontiers in human neuroscience*, *11*, 253.
- Ikeda, M., Patterson, K., Graham, K. S., Ralph, M. L., & Hodges, J. (2006). A horse of a different colour: do patients with semantic dementia recognise different versions of the same object as the same? *Neuropsychologia*, *44*(4), 566-575.
- Itier, R. J., & Taylor, M. J. (2004). Source analysis of the N170 to faces and objects. *Neuroreport*, *15*(8), 1261-1265.
- Jeannerod, M. (2002). *Cerveau intime (Le)*: Odile Jacob.
- Jefferies, E. (2013). The neural basis of semantic cognition: converging evidence from neuropsychology, neuroimaging and TMS. *cortex*, *49*(3), 611-625.
- Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2006). Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain*, *129*(8), 2132-2147.
- 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.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Ranjeva, J.-P., Christophe, M., Didic, M., . . . Ceccaldi, M. (2006). The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*, *253*(11), 1447-1458.
- 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.

- Joubert, S., Gour, N., Guedj, E., Didic, M., Guériot, C., Koric, L., . . . Ceccaldi, M. (2016). Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *cortex*, *74*, 217-232.
- Juncos-Rabadán, O., Facal, D., Lojo-Seoane, C., & Pereiro, A. X. (2013). Does tip-of-the-tongue for proper names discriminate amnesic mild cognitive impairment? *International psychogeriatrics*, *25*(4), 627-634.
- Jung, J., & Lambon Ralph, M. A. (2016). Mapping the dynamic network interactions underpinning cognition: a cTBS-fMRI study of the flexible adaptive neural system for semantics. *Cerebral Cortex*, *26*(8), 3580-3590.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci*, *17*(11), 4302-4311.
- Kircher, T. T., Weis, S., Freymann, K., Erb, M., Jessen, F., Grodd, W., . . . Leube, D. T. (2007). Hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment is necessary for successful memory encoding. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(8), 812-818.
- Kumfor, F., Landin-Romero, R., Devenney, E., Hutchings, R., Grasso, R., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2016). On the right side? A longitudinal study of left-versus right-lateralized semantic dementia. *Brain*, *139*(3), 986-998.
- Kumfor, F., & Piguet, O. (2012). Disturbance of emotion processing in frontotemporal dementia: a synthesis of cognitive and neuroimaging findings. *Neuropsychology review*, *22*(3), 280-297.
- Kutas, M., & Federmeier, K. D. (2000). Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends in cognitive sciences*, *4*(12), 463-470.
- Kutas, M., & Federmeier, K. D. (2011). Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annual review of psychology*, *62*, 621-647.
- Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1980). Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*, *207*(4427), 203-205.

- La Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pélerin, A., . . . Eustache, F. (2014). Intrinsic connectivity identifies the hippocampus as a main crossroad between Alzheimer's and semantic dementia-targeted networks. *Neuron*, *81*(6), 1417-1428.
- La Joie, R., Perrotin, A., De La Sayette, V., Egret, S., Doeuvre, L., Belliard, S., . . . Chételat, G. (2013). Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage: Clinical*, *3*, 155-162.
- Laisney, M., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). Évaluation de la mémoire sémantique relative aux personnes célèbres-SemPer. *Revue de neuropsychologie*, *1*(2), 175-183.
- Landin-Romero, R., Tan, R., Hodges, J. R., & Kumfor, F. (2016). An update on semantic dementia: genetics, imaging, and pathology. *Alzheimer's research & therapy*, *8*(1), 52.
- Langlois, R., Fontaine, F., Hamel, C., & Joubert, S. (2009). The impact of aging on the ability to recognize famous faces and provide biographical knowledge of famous people. *Canadian journal on aging= La revue canadienne du vieillissement*, *28*(4), 337-345.
- Langlois, R., Joubert, S., Benoit, S., Dostie, V., & Rouleau, I. (2015). The evaluation of the retrograde memory in the Quebec population aged: PUB-40 and PUB-12. *Canadian journal on aging= La revue canadienne du vieillissement*, *34*(3), 411-421.
- Lau, E. F., Phillips, C., & Poeppel, D. (2008). A cortical network for semantics:(de) constructing the N400. *Nature reviews. Neuroscience*, *9*(12), 920.
- Lavallée, M. M., Gandini, D., Rouleau, I., Vallet, G. T., Joannette, M., Kergoat, M.-J., . . . Joubert, S. (2016). A qualitative impairment in face perception in Alzheimer's disease: evidence from a reduced face inversion effect. *Journal of Alzheimer's Disease*, *51*(4), 1225-1236.
- Luck, S. J. (2005). An introduction to the event-related potential technique MIT press. *Cambridge, Ma*, 45-64.
- Maccioni, R. B., Farías, G., Morales, I., & Navarrete, L. (2010). The Revitalized Tau Hypothesis on Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*, *41*(3), 226-231. doi:<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.03.007>
- Macoir, J. (2009). Is a plum a memory problem? Longitudinal study of the reversal of concreteness effect in a patient with semantic dementia. *Neuropsychologia*, *47*(2), 518-535.



- Manly, J. J., Tang, M. X., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J. P. G., & Mayeux, R. (2008). Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Annals of neurology*, 63(4), 494-506.
- Mårdh, S., Nägga, K., & Samuelsson, S. (2013). A longitudinal study of semantic memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *cortex*, 49(2), 528-533.
- Marinković, K. (2004). Spatiotemporal dynamics of word processing in the human cortex. *The Neuroscientist*, 10(2), 142-152.
- Marinkovic, K., Dhond, R. P., Dale, A. M., Glessner, M., Carr, V., & Halgren, E. (2003). Spatiotemporal dynamics of modality-specific and supramodal word processing. *Neuron*, 38(3), 487-497.
- Mauri, M., Sinforiani, E., Zucchella, C., Cuzzoni, M. G., & Bono, G. (2012). Progression to dementia in a population with amnesic mild cognitive impairment: clinical variables associated with conversion. *Functional neurology*, 27(1), 49.
- Maylor, E. A. (1990). Recognizing and naming faces: Aging, memory retrieval, and the tip of the tongue state. *Journal of Gerontology*, 45(6), P215-P226.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., . . . Mayeux, R. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269.
- Mendez, M. F., Clark, D. G., Shapira, J. S., & Cummings, J. L. (2003). Speech and language in progressive nonfluent aphasia compared with early Alzheimer's disease. *Neurology*, 61(8), 1108-1113.
- Mishkin, M., Vargha-Khadem, F., & Gadian, D. G. (1998). Amnesia and the organization of the hippocampal system. *Hippocampus*, 8(3), 212-216.
- Montembeault, M., Brambati, S., Joubert, S., Boukadi, M., Chapleau, M., Laforce, R. J., . . . Rouleau, I. (2017). Naming unique entities in the semantic variant of primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: Towards a better understanding of the semantic impairment. *Neuropsychologia*, 95, 11-20.
- Mummery, C. J., Patterson, K., Wise, R. J., Vandenberg, R., Price, C., & Hodges, J. (1999). Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. *Brain*, 122(1), 61-73.

- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S. a., . . . Albert, M. (1998). Frontotemporal lobar degeneration A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*(6), 1546-1554.
- Nielson, K. A., Douville, K. L., Seidenberg, M., Woodard, J. L., Miller, S. K., Franczak, M., . . . Rao, S. M. (2006). Age-related functional recruitment for famous name recognition: an event-related fMRI study. *Neurobiology of aging*, *27*(10), 1494-1504.
- Nielson, K. A., Seidenberg, M., Woodard, J. L., Durgerian, S., Zhang, Q., Gross, W. L., . . . Rao, S. M. (2010). Common neural systems associated with the recognition of famous faces and names: an event-related fMRI study. *Brain and cognition*, *72*(3), 491-498.
- Noonan, K. A., Jefferies, E., Corbett, F., & Ralph, M. A. L. (2010). Elucidating the nature of deregulated semantic cognition in semantic aphasia: evidence for the roles of prefrontal and temporo-parietal cortices. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(7), 1597-1613.
- Noonan, K. A., Jefferies, E., Visser, M., & Ralph, M. A. L. (2013). Going beyond inferior prefrontal involvement in semantic control: evidence for the additional contribution of dorsal angular gyrus and posterior middle temporal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *25*(11), 1824-1850.
- Olichney, J., Taylor, J., Gatherwright, J., Salmon, D., Bressler, A., Kutas, M., & Iragui-Madoz, V. (2008). Patients with MCI and N400 or P600 abnormalities are at very high risk for conversion to dementia. *Neurology*, *70*(19, Pt 2), 1763-1770. doi:<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000281689.28759.ab>
- Olson, I. R., McCoy, D., Klobusicky, E., & Ross, L. A. (2013). Social cognition and the anterior temporal lobes: a review and theoretical framework. *Social cognitive and affective neuroscience*, *8*(2), 123-133.
- Paganelli, F., Vigliocco, G., Vinson, D., Siri, S., & Cappa, S. (2003). An investigation of semantic errors in unimpaired and Alzheimer's speakers of Italian. *cortex*, *39*(3), 419-439.
- Pandya, S. Y., Lacritz, L. H., Weiner, M. F., Deschner, M., & Woon, F. L. (2017). Predictors of Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *43*(3-4), 204-214.

- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and aging, 17*(2), 299-320.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual review of psychology, 60*, 173-196.
- Pascual, B., Masdeu, J. C., Hollenbeck, M., Makris, N., Insausti, R., Ding, S.-L., & Dickerson, B. C. (2013). Large-scale brain networks of the human left temporal pole: a functional connectivity MRI study. *Cerebral Cortex, 25*(3), 680-702.
- Patterson, K. (2008). The reign of typicality in semantic memory. [References]. In J. Driver, P. Haggard, & T. Shallice (Eds.), *Mental processes in the human brain* (pp. 85-98). New York, NY: Oxford University Press.
- Patterson, K., & Erzinçlioğlu, S. W. (2008). Drawing as a 'window' on deteriorating conceptual knowledge in neurodegenerative disease.
- Patterson, K., & Hodges, J. R. (2000). Semantic dementia: one window on the structure and organisation of semantic memory. [References]. In L. S. Cermak (Ed.), *Handbook of neuropsychology, 2nd ed : Vol 2: Memory and its disorders* (pp. 313-333). Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science Publishers B V.
- 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.
- Peelle, J. E., Chandrasekaran, K., Powers, J., Smith, E. E., & Grossman, M. (2013). Age-related vulnerability in the neural systems supporting semantic processing. *Frontiers in aging neuroscience, 5*.
- Perri, R., Serra, L., Carlesimo, G. A., & Caltagirone, C. (2007). Amnesic mild cognitive impairment: difference of memory profile in subjects who converted or did not convert to Alzheimer's disease. *Neuropsychology, 21*(5), 549.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine, 256*, 183-194.
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine, 275*(3), 214-228.

- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., . . . Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *58*(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, *62*(7), 1160-1163. doi:10.1001/archneur.62.7.1160
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS spectrums*, *13*(1), 45-53.
- 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.
- Pickering, E. C., & Schweinberger, S. R. (2003). N200, N250r, and N400 event-related brain potentials reveal three loci of repetition priming for familiar names. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *29*(6), 1298.
- Pobric, G., Jefferies, E., & Ralph, M. A. L. (2007). Anterior temporal lobes mediate semantic representation: mimicking semantic dementia by using rTMS in normal participants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(50), 20137-20141.
- Prichep, L. S. (2007). Quantitative EEG and electromagnetic brain imaging in aging and in the evolution of dementia. *Ann NY Acad Sci*, *1097*, 156-167. doi:1097/1/156 [pii] 10.1196/annals.1379.008
- Ralph, M. L. (2014). Neurocognitive insights on conceptual knowledge and its breakdown. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *369*(1634), 20120392.
- Ralph, M. L., Ehsan, S., Baker, G. A., & Rogers, T. T. (2012). Semantic memory is impaired in patients with unilateral anterior temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy. *Brain*, *135*(1), 242-258.
- Ralph, M. L., Jefferies, E., Patterson, K., & Rogers, T. T. (2017). The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat. Rev. Neurosci.*, *18*, 42-55.
- Ralph, M. L., Pobric, G., & Jefferies, E. (2009). Conceptual knowledge is underpinned by the temporal pole bilaterally: convergent evidence from rTMS. *Cerebral Cortex*, *19*(4), 832-838.

- Reese, J. P., Heßmann, P., Seeberg, G., Henkel, D., Hirzmann, P., Rieke, J., . . . Jessen, F. (2011). Cost and care of patients with Alzheimer's disease: clinical predictors in German health care settings. *Journal of Alzheimer's Disease, 27*(4), 723-736.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychology review, 24*(3), 355-370.
- Revonsuo, A., Portin, R., Juottonen, K., & Rinne, J. O. (1998). Semantic Processing of Spoken Words in Alzheimer's Disease: An Electrophysiological Study. *Journal of Cognitive Neuroscience, 10*(3), 408-420. doi:10.1162/089892998562726
- Rice, G. E., Lambon Ralph, M. A., & Hoffman, P. (2015). The roles of left versus right anterior temporal lobes in conceptual knowledge: an ALE meta-analysis of 97 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex, 25*(11), 4374-4391.
- Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and epidemiology of MCI. *Clinics in geriatric medicine, 29*(4).
- Roberts, R., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Christianson, T. J., . . . Tangalos, E. G. (2014). Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology, 82*(4), 317-325.
- Rogers, T. T., Hocking, J., Noppney, U., Mechelli, A., Gorno-Tempini, M. L., Patterson, K., & Price, C. J. (2006). Anterior temporal cortex and semantic memory: reconciling findings from neuropsychology and functional imaging. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 6*(3), 201-213.
- Rojas, J. C., & Bettcher, B. M. (2016). Non-amnestic mild cognitive impairment. *The Behavioral Neurology of Dementia, 232*.
- Rombouts, S. A., Barkhof, F., Veltman, D. J., Machielsen, W. C., Witter, M. P., Bierlaagh, M. A., . . . Scheltens, P. (2000). Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *American Journal of Neuroradiology, 21*(10), 1869-1875.
- Rosen, H. J., Gorno-Tempini, M. L., Goldman, W., Perry, R., Schuff, N., Weiner, M., . . . Miller, B. L. (2002). Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology, 58*(2), 198-208.
- Ross, L. A., & Olson, I. R. (2010). Social cognition and the anterior temporal lobes. *Neuroimage, 49*(4), 3452-3462.

- Rossion, B., Joyce, C. A., Cottrell, G. W., & Tarr, M. J. (2003). Early lateralization and orientation tuning for face, word, and object processing in the visual cortex. *Neuroimage*, *20*(3), 1609-1624.
- Savage, S. A., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2014). Giving words new life: generalization of word retraining outcomes in semantic dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *40*(2), 309-317.
- Schaie, K. W. (1996). *Intellectual development in adulthood: The Seattle longitudinal study*: Cambridge University Press.
- Schapiro, A. C., McClelland, J. L., Welbourne, S. R., Rogers, T. T., & Ralph, M. A. L. (2013). Why bilateral damage is worse than unilateral damage to the brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *25*(12), 2107-2123.
- Scheller, E., Minkova, L., Leitner, M., & Klöppel, S. (2014). Attempted and successful compensation in preclinical and early manifest neurodegeneration—a review of task fMRI studies. *Frontiers in psychiatry*, *5*.
- Simmons, W., & Martin, A. (2009). The anterior temporal lobes and the functional architecture of semantic memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(5), 645-649.
- Small, S. A., Perera, G. M., DeLaPaz, R., Mayeux, R., & Stern, Y. (1999). Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, *45*(4), 466-472.
- Smith, S. M., Matthews, P. M., & Jezzard, P. (2001). *Functional MRI: an introduction to methods*: Oxford University Press.
- Snowden, J., Bathgate, D., Varma, A., Blackshaw, A., Gibbons, Z., & Neary, D. (2001). Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *70*(3), 323-332.
- Snowden, J. S., Goulding, P., & Neary, D. (1989). Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, *2*(3), 167-182.
- Snowden, J. S., Thompson, J., & Neary, D. (2004). Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*, *127*(4), 860-872.
- Société Alzheimer du Canada. (2016). *Prévalence et coûts financiers des maladies cognitives au Canada*. Toronto: Société Alzheimer du Canada.

- Sperling, R., Bates, J., Chua, E., Cocchiarella, A., Rentz, D., Rosen, B., . . . Albert, M. (2003). fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(1), 44-50.
- Stone, A., & Valentine, T. (2007). The categorical structure of knowledge for famous people (and a novel application of Centre-Surround theory). *Cognition*, *104*(3), 535-564.
- 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 with patients with early and questionable Alzheimer's disease? *Neuropsychology*, *16*(3), 344.
- Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1997). A neural basis for the retrieval of conceptual knowledge. *Neuropsychologia*, *35*(10), 1319-1327.  
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932%2897%2900085-7>
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory. *Organization of memory*, 381-402.
- Tyler, L. K., & Moss, H. E. (2001). Concepts and categories: What is the evidence for neural specialisation? *Behavioral and Brain Sciences*, *24*(3), 495-496.
- Tyler, L. K., Stamatakis, E. A., Bright, P., Acres, K., Abdallah, S., Rodd, J., & Moss, H. (2004). Processing objects at different levels of specificity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(3), 351-362.
- Van der Linden, M., Brédart, S., & Schweich, M. (1995). Developmental disturbance of access to biographical information and people's names: A single-case study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *1*(6), 589-595.
- Venneri, A., Mitolo, M., & De Marco, M. (2016). Paradigm shift: semantic memory decline as a biomarker of preclinical Alzheimer's disease: Future Medicine.
- 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.
- Visser, M., Embleton, K. V., Jefferies, E., Parker, G., & Ralph, M. L. (2010). The inferior, anterior temporal lobes and semantic memory clarified: novel evidence from distortion-corrected fMRI. *Neuropsychologia*, *48*(6), 1689-1696.

- Visser, M., Jefferies, E., & Ralph, M. L. (2010). Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1083-1094.
- Visser, M., & Ralph, M. L. (2011). Differential contributions of bilateral ventral anterior temporal lobe and left anterior superior temporal gyrus to semantic processes. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(10), 3121-3131.
- Vogel, E. K., & Luck, S. J. (2000). The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology*, 37(2), 190-203.
- Warrington, E. K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *The Quarterly journal of experimental psychology*, 27(4), 635-657.
- Whitney, C., Jefferies, E., & Kircher, T. (2011). Heterogeneity of the left temporal lobe in semantic representation and control: Priming multiple versus single meanings of ambiguous words. *Cerebral Cortex*, 21(4), 831-844.
- Whitney, C., Kirk, M., O'sullivan, J., Lambon Ralph, M. A., & Jefferies, E. (2010). The neural organization of semantic control: TMS evidence for a distributed network in left inferior frontal and posterior middle temporal gyrus. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1066-1075.
- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Ralph, M. A. L., & Jefferies, E. (2012). Executive semantic processing is underpinned by a large-scale neural network: revealing the contribution of left prefrontal, posterior temporal, and parietal cortex to controlled retrieval and selection using TMS. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(1), 133-147.
- Wierenga, C. E., Benjamin, M., Gopinath, K., Perlstein, W. M., Leonard, C. M., Rothi, L. J. G., . . . Crosson, B. (2008). Age-related changes in word retrieval: role of bilateral frontal and subcortical networks. *Neurobiology of aging*, 29(3), 436-451.
- Wierenga, C. E., Stricker, N. H., McCauley, A., Simmons, A., Jak, A. J., Chang, Y.-L., . . . Bondi, M. W. (2011). Altered brain response for semantic knowledge in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49(3), 392-404.
- Wiese, H., & Schweinberger, S. R. (2011). Accessing semantic person knowledge: Temporal dynamics of nonstrategic categorical and associative priming. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(2), 447-459.
- Williams, G. B., Nestor, P. J., & Hodges, J. R. (2005). Neural correlates of semantic and behavioural deficits in frontotemporal dementia. *Neuroimage*, 24(4), 1042-1051.



- Wilson. (2009). The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia. *Brain*, *132*(1), 71-86.
- Wilson, S. M., Brambati, S. M., Henry, R. G., Handwerker, D. A., Agosta, F., Miller, B. L., . . . Gorno-Tempini, M. L. (2008). The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia. *Brain*, *132*(1), 71-86.
- Woodard, J. L., Seidenberg, M., Nielson, K. A., Antuono, P., Guidotti, L., Durgerian, S., . . . Butts, A. (2009). Semantic memory activation in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, *132*(8), 2068-2078.
- Woollams, A. M., Cooper-Pye, E., Hodges, J. R., & Patterson, K. (2008). Anomia: A doubly typical signature of semantic dementia. *Neuropsychologia*, *46*(10), 2503-2514. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.04.005>
- Yang, J., Pan, P., Song, W., & Shang, H.-F. (2012). Quantitative meta-analysis of gray matter abnormalities in semantic dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *31*(4), 827-833.
- Zahn, R., Moll, J., Krueger, F., Huey, E. D., Garrido, G., & Grafman, J. (2007). Social concepts are represented in the superior anterior temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(15), 6430-6435.

