

Université de Mons
Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation
Laboratoire de Psychologie Cognitive et Neuropsychologie

**Étude comparative des sous-processus de la mémoire
sémantique et des symptômes dépressifs entre la maladie
d'Alzheimer à son stade débutant et la dépression majeure
de la personne âgée**

Présentée par Sandra Invernizzi
Soutenue le 22 avril 2025

Pour l'obtention du diplôme de
Doctorat en sciences psychologiques et de l'éducation

Composition du jury

Membres	Institution
Dr. Christine Bastin, Maître de recherches FNRS	Université de Liège
Prof. Chrystel Besche-Richard	Université de Reims
Prof. Sarah Galdiolo	Université de Mons
Prof. Laurent Lefebvre (Promoteur)	Université de Mons
Dr. Virginie Roland	Université de Mons
Prof. Isabelle Simoes Loureiro (Co-Promotrice)	Université de Mons

Remerciements

Avant d'entrer dans le vif du sujet, voici quelques remerciements.

Je voudrais avant tout remercier mon promoteur et ma co-promotrice de thèse.

Ladies first, je remercie sincèrement, chaleureusement et dans une mesure qui ne rend pas justice au ressenti, la Professeure Isabelle Simoes Loureiro. Je ne pourrais recommander de conditions plus favorables pour les doctorants que d'être mentorés par la Professeure Simoes Loureiro. Depuis mes premiers pas avec le mémoire jusqu'à la finalisation de ce travail de thèse, elle a été une source inépuisable de bons conseils, de bonnes idées, de recommandations, qui ont permis de nettement améliorer le travail brut d'origine. Avec son regard précis et son infatigable capacité à relire des tonnes de pages, Isabelle Simoes Loureiro m'a donné les outils pour affûter, polir, perfectionner, et ce de manière continue. Merci Isabelle d'avoir pris le parti de me donner ma chance. Merci pour la gentillesse et le respect qui ont accompagné toute cette période. Travailler avec toi est un privilège, enrichissant, agréable et toujours stimulant.

Je remercie le Professeur Laurent Lefebvre pour avoir été présent et encourageant tout au long de ce processus. Je le remercie pour les nombreuses invitations à plus de précision, plus de clarté, plus de cohérence... Autant de tendances que j'espère, progressivement, avoir fait miennes grâce à son mentorat. Je le remercie avant tout d'avoir créé et de maintenir le service de Psychologie Cognitive et Neuropsychologie de l'UMONS tel qu'il est. À son image, c'est un service accueillant, réjouissant, stimulant et au sein duquel nous avons l'occasion de librement développer notre potentiel. À son image, c'est aussi un service dont le moteur est l'émulation : chaque fois que l'une de nous progresse, elle entraîne tout le monde dans son sillage, ce qui fait du PCN un service fort par la collaboration de tous et toutes et non par leur mise en concurrence. Je n'aurais pu souhaiter de lieu plus propice pour apprendre et progresser. Ce genre de cohésion et d'équilibre est rare et ne peut exister qu'avec la guidance d'une personne impliquée et juste qui dirige par l'exemple. Merci donc à notre chef de service d'être tout cela.

Enfin, merci Laurent de m'avoir fait confiance et de m'avoir donné confiance, patiemment et continuellement. Vous avez partagé mon enthousiasme pour chaque nouveauté, même lorsque, je le sais maintenant, vous pensiez que ça ne fonctionnerait pas. Mais vous nous laissez essayer et vous laissez l'espace et l'occasion de grandir. Je n'ai pas réellement les mots pour vous exprimer l'ampleur de ma gratitude, vous devrez juste me croire sur parole.

Je voudrais ensuite remercier les membres de mon jury de thèse.

Je remercie la Docteure Christine Bastin pour ses conseils, ses recommandations, son aide et ses remarques avisées. La Docteure Bastin est une chercheuse, dans le sens le plus noble, le plus complet et le plus admirable du terme. Avec respect et bienveillance, elle accompagne les jeunes chercheurs à se passionner pour la recherche et à mettre tout en œuvre pour faire cela bien. La Dr Bastin allie à la plus incroyable rigueur une tout aussi incroyable ouverture à la créativité, avec des résultats que les autres ne se lassent pas de découvrir. De manière plus spécifique, je remercie également la Docteure Bastin pour l'idée de l'approche intégrative développée dans le dernier chapitre de cette thèse. Une fois encore, sa recommandation m'a permis d'enrichir le travail. Enfin, merci, Dr Bastin, pour cet accompagnement, d'abord pendant le mémoire, ensuite pendant la thèse. J'apprécie pleinement le privilège que cela a pu représenter de bénéficier de ce suivi pendant ma construction scientifique.

Je remercie la Professeure Sarah Galdiolo pour ses riches apports à ce travail. Avec un regard clinique différent, la Professeure Galdiolo a insufflé une vision nouvelle de la thématique, qui ne faisait pas partie du projet de départ et qui pourtant, maintenant, semble indispensable à une approche complète de la problématique. Avec beaucoup de naturel, mais aussi de sérieux, les interventions de la Professeure Galdiolo lors des comités d'accompagnement m'ont amenée à considérer des éléments qui semblaient initialement secondaires comme essentiels, ce qui a largement contribué au travail tel qu'il se présente dans sa version finale.

Je remercie la Docteure Virginie Roland pour tout ce qu'elle m'a appris au long de ces années, toujours avec gentillesse. Je n'oublierai pas ma première expérience dans le monde de la recherche, encadrée par la Docteure Roland, qui m'a permis de développer une curiosité pour le langage que je n'aurais pas soupçonnée. En me permettant de lire, résumer, préciser et discuter, la Docteure Roland m'a fait découvrir que la recherche est une chose incroyable. C'était il y a plus de six ans et depuis, elle continue à m'accompagner, apportant lors des comités d'accompagnement ses réflexions pleines de bon sens qui permettent d'aller de l'avant.

Enfin, je remercie sincèrement la Professeure Chrystel Besche-Richard d'avoir accepté d'être membre du jury évaluant ce travail de thèse. Connaissant plusieurs des travaux dirigés par la Professeure Besche-Richard, c'est une perspective à la fois enthousiasmante et impressionnante d'avoir l'opportunité de faire lire son travail par une chercheuse ayant réalisé tant de recherches inspirantes. Merci pour

ce précieux temps accordé, j'espère que ce travail en sera digne.

Je remercie tous les membres du secrétariat de la FPSE qui, avec leur travail minutieux et leur patience légendaire, nous accompagnent dans toutes les démarches, nécessités et obligations. Laure, Laurence, Alain, Alice, Isabelle, Angélique, Laura, Priscilla et Julie, merci pour tout ce que vous faites, souvent dans l'ombre. Grâce à vous, notre vie de doctorant et d'assistant est plus simple. Une pensée pour tous les collègues de la FPSE, qu'il sera impossible de citer exhaustivement. Tous ensemble, nous formons une très belle faculté. Une pensée évidemment pour les collègues avec lesquels nous sommes plus souvent amenés à collaborer. Merci à Anthony, Luca, Sandie et Pauline pour avoir accompagné la relation de travail d'une relation humaine qui donne son sens à tout le reste.

Anthony, ta manière d'être brillant (mais toujours avec gentillesse et élégance) est toujours une source d'émulation pour essayer de bien faire.

Luca, merci pour toute la passion partagée pour les nouvelles approches et l'innovation dans la recherche. Merci également pour les discussions philosophiques, dans notre langue commune, qui mettent de la lumière dans le quotidien.

Sandie, rayon de soleil de chaque instant, j'ai encore en tête ta voix qui dit que « si c'est pas bon, c'est pas bon, c'est tout » et je pense régulièrement à toi quand il s'agit d'améliorer ce qui est améliorable.

Enfin Pauline, merci pour l'aura de bienveillance sincère qui t'accompagne partout où tu vas, dans le monde stressant de la recherche, pouvoir se poser un instant avec toi et voir le monde à travers ton regard aide à replacer les choses à leur bonne place.

Merci à ceux de mes collègues qui ont avant cela été mes enseignants. Karim, Mélanie, Dimitri, Stéphanie, Sophie. Vous m'avez fait aimer les stats et l'analyse grâce à la qualité de vos enseignements.

Je remercie aussi les Professeures Huet et Bruyninckx, pour les cours de statistiques et les explications toujours données avec simplicité et plaisir lorsque certains éléments semblaient plus complexes à appréhender.

De manière plus spécifique, j'ai eu la chance pendant ces quelques années de travailler dans le service de Psychologie Cognitive et Neuropsychologie, entourée de chercheuses et de chercheurs, curieux, vifs et stimulants.

Je remercie les Professeures Aurore Colomar et Mandy Rossignol pour les discussions enrichissantes, les conseils avisés et les moments informels partagés dans la

bonne humeur. Aurore, ton besoin de précision et de compréhension de chaque mécanisme est à mon sens un exemple à suivre. Mandy, j'espère que tu continueras longtemps à enthousiasmer tout le monde à comprendre des processus complexes et lancer des projets audacieux, juste par la force de ton engouement.

Merci de manière spéciale à Sarah, Alice et Aurélia.

Sarah, malgré ton jeune âge tu es la grande de la bande. Posée, gentille, drôle et tellement compétente ; quel plaisir d'avoir l'occasion de côtoyer une aussi belle personne. Cela a été un plaisir de pouvoir échanger avec toi sur ces sujets confidentiels qui ne passionnent que nous « est-ce qu'une synonymie est uniquement lexicale ou aussi sémantique », « est-ce que la correction de Bonferroni a ici tout son sens », « pourquoi il ne tourne pas ce ... de code »... Bref, Sarah c'est la collègue rêvée que tout le monde voudrait avoir, et comme je suis quelqu'un de très chanceux, c'est la mienne.

Alice, trop d'idées viennent en même temps lorsqu'il s'agit de te remercier. Ton intelligence impressionnante, mêlée à cette capacité de marquer la distinction entre le futile et le nécessaire ; cela donne un mélange que je ne cesse d'observer avec curiosité et intérêt. Tu es une chercheuse curieuse et passionnée, et travailler avec toi est simple et stimulant. Merci d'avoir été une si chouette collègue. Merci de me rappeler parfois (souvent) qu'il faut aussi pouvoir mettre des limites pour se préserver, c'est un conseil précieux que je porte toujours avec moi.

Aurélia, tu resteras jusqu'à la fin des temps ma collègue, où que tu ailles. Merci d'avoir été tout de suite gentille, de m'avoir fait réfléchir et rire. Lorsque tu t'es aussi passionnée pour R, j'ai le souvenir de séances de travail communes qui font que le travail n'est plus du travail, c'était juste quelque chose que l'on aime faire. J'espère que nous allons vers de nombreuses années de repas partagés, où j'attendrai, mon assiette déjà vide, que tu finisses de manger en 40 minutes « parce qu'il faut savoir apprécier toutes les saveurs ».

Un merci particulier aussi à Nellia, qui mène ses recherches avec une énergie impressionnante tout en restant présente et disponible pour ses collègues. Je sens que regarder ta carrière évoluer va être quelque chose de passionnant !

Mais comment oublier Colleen Verwacht, Fatma Uslu, Ilona Soeffers, Melike Semiz, Éléa Millien, Mélanie DeLeener et Federico Cassioli. La vie au travail est plus réjouissante aussi parce que vous en faites partie. Une pensée aussi pour la Docteure Sandrine Basaglia Pappas dont l'enthousiasme débordant pour la recherche est contagieux. Merci Sandrine pour le soleil qui t'accompagne partout !

Ces années m'ont permis de côtoyer plusieurs personnes qui, sans être maintenant des collègues directes, m'ont aidée, accompagnée ou inspirée (parfois les trois en même temps).

Tout d'abord, je remercie avec beaucoup de cœur la Docteure Emma Delhaye. Chère Emma, pouvoir échanger avec toi a toujours été un plaisir, aussi stimulant intellectuellement qu'agréable humainement. Je me souviens avoir lu ta thèse pour préparer mon mémoire et l'avoir dévorée. Quel travail inspirant ! Merci donc chère Emma de m'avoir inspirée et stimulée.

Je remercie également le Professeur Gilles Vannuscorps qui m'a accueillie dans son laboratoire pour mon stage de recherche. J'ai énormément appris au contact du Professeur Vannuscorps et le remercie de cette opportunité qui m'a été donnée à l'époque de m'essayer à de nouvelles thématiques et de nouvelles analyses.

Merci à Aurélie Miceli, avec qui nous avons partagé thématique et espace de travail pendant plusieurs années. Merci Aurélie pour les séances de prises en main communes de R et des régressions linéaires. En avançant à deux, nous avons fait de cette petite épreuve des moments de plaisir en riant de nos erreurs et en partageant chaque avancée pour progresser ensemble. Merci Aurélie pour tous les moments partagés et les rires, et merci pour toutes les fois où tu m'as aidée à remettre de la perspective dans ce qui semblait très grave parce que j'avais le nez dans le guidon.

Merci à Kendra Kandana Arachchige d'avoir été, depuis le jour un, une amie. Sans calcul, sans rétention, avec générosité, tu as partagé ce que tu savais pour m'aider à évoluer et tu m'as encouragée à nourrir la bienveillance entre les chercheuses, forte de cette idée que l'individu n'est que partie d'un tout. Merci pour la philosophie, les conseils et la présence. Pour tout et plus encore, merci Kendra.

Merci à Wivine Blekic et Erika Wauthia pour les échanges toujours stimulants et enrichissants et pour leur contribution à une émulation scientifique qui n'était jamais au repos dans notre open space. Wivine et Erika sont des moteurs qui poussent à mettre de l'énergie pour viser constamment l'excellence et pour cela, je les remercie chaleureusement.

Je tiens à remercier deux Professeures dont les cours inspirants m'ont mis sur la voie de la recherche.

Merci à la Professeure Romina Rinaldi, qui a allumé la flamme qui ne s'est plus jamais éteinte pour la psychologie cognitive. Je n'oublierai jamais ce moment où elle nous a expliqué le modèle de Rumelhart avec une telle passion pour sa techni-

cité que tout mon enthousiasme lui était acquis et qu'elle avait, en un seul premier cours, fait de moi une adepte.

Merci à la Professeure Jennifer Denis pour la qualité de ses cours et cette volonté, apparemment inépuisable, de passionner les étudiants pour une approche scientifique et critique des connaissances en psychologie. Suivre ses cours était un plaisir chaque fois renouvelé.

Merci à Audrey Vincenzutto, Chargée de Cours, qui a toujours su nous présenter les choses avec naturel et franchise. Croiser Audrey Vincenzutto dans sa journée fait partie de ces petits moments qui redonnent de l'énergie et du peps.

Merci à Audrey Kumps, de m'avoir tout récemment montré une toute nouvelle piste pour enrichir encore la cohésion entre les domaines. Cette rencontre m'a confirmé qu'il y a tellement de belles recherches à faire ensemble, à la croisée des analyses.

Merci à Florian Dubois d'être apparu comme un pop-up dans ce parcours de recherche. Florian, cela a été et reste un plaisir d'échanger avec toi à chaque fois. J'espère que les prochaines années nous donneront de nombreuses occasions de collaborer.

Aussi, ce travail m'a amené à être souvent en contact avec les milieux médicaux au sein duquel je voudrais remercier plusieurs personnes ;

Je remercie les Dr José Antonio Elozegi, Serge Blečić, Rosy N'gbo N'gbo Ika-zabo, Ivan Godefroid, Ramona Macovei et Giacomo Cantella ; avec qui j'ai eu l'opportunité et la chance de collaborer pour la réalisation de ces recherches.

Je remercie les neuropsychologues, Audrey Uyttersprot, Guillaume Verdure, Céline Massy, Anne-Pascale Michel, Sophie Rezette, Olivier Lucas, Tatiana Zui-nen, Céline Michel, ainsi que Françoise Laurent, infirmière. J'espère n'oublier personne et vous remercie toutes et tous pour l'accueil chaleureux, les échanges enrichissants et l'aide précieuse apportée.

Je remercie de manière particulière Madame Christine Piesen, qui, dans son rôle de secrétaire du Comité d'éthique ERASME, m'a précieusement et patiemment accompagnée lors des démarches nécessaires. Merci Madame Piesen, votre aide a été plus que précieuse.

Je remercie naturellement tous les participants, les patients et leurs familles et accompagnants pour le temps généreusement offert pour nous permettre de mener cette recherche à bien.

Merci également au Docteur Matthieu Hein, chef du service de psychiatrie à l'hôpital Brugmaan. Merci Docteur Hein d'avoir pris le temps de me rencontrer et de discuter avec moi les différentes approches que l'on peut envisager pour traiter de la dépression. Ces quelques conversations avec vous m'ont mis le pied à l'étrier pour pouvoir affronter ce sujet complexe et multiforme.

Je ne peux clôturer cette partie de remerciements sans adresser un merci spécial et chaleureux à Delphine De Ro, neuropsychologue. Chère Delphine, quelle riche rencontre aura été la nôtre. Tes questionnements pertinents, ton besoin de précision et ton regard arborescent sur la maladie m'ont souvent mis sur des pistes d'amélioration et d'enrichissement de ma propre approche. J'espère pouvoir te compter parmi les personnes avec qui échanger des idées pendant encore de nombreuses années.

Je remercie les étudiants qui, par leur stage ou leur mémoire, ont contribué à la récolte des données dans le cadre de ces recherches. Merci à Léa, Gaele, Ines, Eléa, Mona, Jayson, Morgane, Alistair, Anthony et Yasmine. Je n'oublie pas les autres étudiants dont j'ai eu le plaisir d'accompagner le travail sur d'autres sujets, les échanges avec chacun de vous m'ont permis de pousser les réflexions toujours plus loin.

Je remercie plus particulièrement Florian Dehaen et Chiara Vantwembeke, avec qui les collaborations ont été plus loin que le simple accompagnement de mémoire. Merci à vous deux d'être aussi brillants, rien n'est plus challengeant que de devoir accompagner des personnes aussi débrouillardes et enthousiastes. Travailler avec vous deux m'a aussi permis de grandir de mon côté.

Je remercie mes amis et mes amies pour leur soutien pendant toute cette période.

Merci Muriel, d'être toujours là, depuis bientôt 30 ans. Tu es là, irremplaçable, illusoirement convaincue que je peux tout réussir et juste mon amie, simplement, sincèrement, sans équivoques.

Merci à Gaëlle. J'apprécie ma chance de t'avoir rencontrée. Ta force et ta ténacité me font souvent sentir moins « seule dans mon délire ». Merci d'être là, j'ai bien de la chance.

Merci à Vincent et Maxime d'avoir toujours été là, présences sûres et réconfortantes. Vincent, savoir que quelqu'un d'aussi brillant que toi pense que je me débrouille pas mal fait partie de ces piliers qui m'aident à avoir confiance en moi.

Merci à Laurine de m'avoir permis de devenir sa Madame Sandra, c'est un grand

honneur auquel j'essaierai de toujours rendre justice. Tu es devenue une petite grande sœur, je pense qu'il n'y a pas d'autre façon de voir les choses.

Merci à Laura pour sa camaraderie stimulante ; c'est une chance de pouvoir partager des passions aussi différentes que le travail bien fait ou la tournée de tout ce qui est encore ouvert après 23h. Plus sérieusement, merci pour toutes les conversations et les échanges.

Enfin, nous voici arrivés à la fin des remerciements et au moment de remercier ma famille.

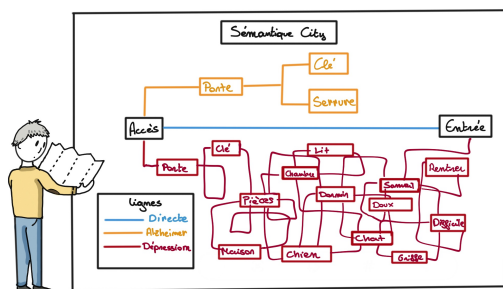
Je remercie mon frère, Roberto, pour tout ce qu'il a représenté dans mon enfance et pour toutes les fois où les maths semblaient difficiles jusqu'à ce qu'il me les explique.

Je remercie mon père, Angelo Invernizzi, d'avoir toujours voulu que je fasse des études, depuis les toutes premières années de primaire où il restait à côté de moi patiemment pendant que je cherchais chaque explication au dictionnaire et m'écoutait ensuite lui expliquer ce que je venais d'apprendre comme si c'était la chose la plus incroyable qu'il ait jamais entendu. Grazie Papà.

Je remercie ma mère, Rita Geirnaert, qui m'a poussée à être indépendante, forte et à toujours apprendre. Ceux qui me trouvent un côté acharné doivent savoir que je ne fais que copier ce que j'ai toujours vu. Merci Maman.

Merci à mes trois merveilleux enfants de croire en leur maman. Chacun de vous m'inspire tous les jours. Lison, intelligente, travailleuse et drôle, c'est difficile de ne choisir qu'une seule chose à aimer en toi tant chaque partie est fascinante. Edouard, avec tes talents nombreux, que l'on découvre par hasard, parce que tu ne trouvais pas cela spécialement nécessaire de te mettre en avant. Je suis fière d'être ta maman. Amalia, petite merveille, continue à illuminer nos journées avec ton imagination et tes créations. Vi voglio bene.

Je remercie d'ailleurs Lison et Amalia pour les illustrations réalisées et présentées dans ces remerciements. Nous avons fait l'exercice de « dessinez ce que je vous explique » et cela a été drôle et intéressant. Lison a tout de suite vu l'image du voyage au sein du réseau sémantique tandis que Amalia propose une vision des personnes qui doivent toujours être le cœur de notre recherche.



Enfin, je fais partie de ces personnes suffisamment chanceuses pour avoir un Toi. Je voudrais donc ici remercier mon Toi, Ataulfo Riera. Depuis plus de 15 ans, tu ramasses les petits morceaux qui traînent et tu les rassembles pour que je sois entière. Tu as trouvé un jour une petite boule d'énergie brute et désordonnée, et tu m'as aidée à en faire la personne que je voulais être. Tu es mon Sud, mon Nord, mon Est et mon Ouest. Je ne réussirai pas dans cette vie-ci à atteindre ton niveau d'implication pur et désintéressé pour la connaissance que je ne cesse d'admirer, mais, à tes côtés, je sens que je vais dans le bon sens. Merci pour les fois où tu t'es mis devant pour que je ne prenne pas les coups, merci pour ta présence chaque jour, merci de tout le temps m'apporter de nouvelles choses à lire... bref, merci pour ce quotidien qui est merveilleux parce qu'il est avec toi. Je t'aime et j'espère que, dans la bonne ou la mauvaise santé, nous arriverons ensemble jusqu'au dessin d'Amalia. Enfin, merci à toi pour le dessin qui illustre la couverture de cette thèse.



Table des matières

Introduction générale	5
I La mémoire sémantique et ses composantes	13
Partie théorique	17
1 Modèles et composantes de l'activation sémantique	17
1.1 La structure de la mémoire sémantique en réseau	17
1.1.1 L'évolution historique des modèles	18
1.1.2 Les conceptions actuelles de la mémoire sémantique .	22
1.2 Les liens d'activation sémantique	26
1.2.1 Les liens sémantiques et associatifs	26
1.2.2 Les liens générés par les Hyperespaces Analogues de Langage	28
1.2.3 La classification des liens sémantiques	30
1.3 Les paramètres d'influence de l'amorçage	32
1.3.1 Le Stimulus Onset Asynchrony (SOA)	32
1.3.2 La concrétude	33
1.3.3 La fréquence	35
1.3.4 Le voisinage orthographique	36
2 Sémantique exécutive et ambiguïté sémantique	39
2.1 L'inhibition sémantique	41
2.2 La sélection	43
2.3 La récupération sémantique contrôlée	44

2.4	Traitement de l'ambiguïté sémantique	47
3	 Vieillissement, dépression, maladie d'Alzheimer et processus sémantiques	53
3.1	Le vieillissement	54
3.1.1	Le vieillissement cognitif	55
3.1.2	Le vieillissement de la mémoire sémantique	57
3.1.3	Le vieillissement de la sémantique exécutive	59
3.2	La dépression dans le vieillissement	60
3.2.1	Effets de la dépression sur la mémoire sémantique . . .	61
3.3	La maladie d'Alzheimer	62
3.3.1	Atteinte corticale et déclin cognitif au stade débutant .	65
3.3.2	Effets de la maladie d'Alzheimer sur la mémoire sémantique	66
4	 Dépression, maladie d'Alzheimer et tests sémantiques	71
4.1	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	73
	Conclusion de la partie théorique	99
	Partie empirique	111
5	 Age-related changes in semantic subprocesses	111
5.1	Abstract	111
5.2	Public Significance statement	112
5.3	Introduction	112
5.3.1	Activation and inhibition	113
5.3.2	Selection and controlled retrieval	116
5.3.3	Effect of ageing	118
5.4	Method	121
5.4.1	Sample size justification	121
5.4.2	Participants	121
5.4.3	General psychocognitive assessment	121
5.4.4	Test of semantic activation and semantic inhibition : Lexical Decision Task (LDT)	123

5.4.5	Test of semantic selection and controlled retrieval with a Clue to Target Association Task (CITTAT)	124
5.4.6	Procedure	128
5.4.7	Statistical analysis	128
5.4.8	Transparency and openness	130
5.5	Results	131
5.5.1	Test of semantic activation and inhibition : Lexical Decision Task (LDT)	131
5.5.2	Test of semantic selection and controlled retrieval with a Clue to Target Association Task (CITTAT) – Accuracy	134
5.6	Discussion	135
5.6.1	About activation and inhibition	137
5.6.2	About selection and controlled retrieval	139
5.7	Limitations	142
5.8	Conclusion	143

6 Effects of Alzheimer’s disease and depression on semantic subprocesses 147

6.1	Introduction	147
6.2	Method	150
6.2.1	Participants	150
6.2.2	General psychocognitive assessment	151
6.2.3	Experimental tasks	151
6.2.4	Pre-processing of experimental data	153
6.2.5	Statistical analysis	154
6.2.6	Transparency and openness	157
6.3	Results	157
6.3.1	Reaction time of the lexical decision task	157
6.3.2	Accuracy of the clue to target association task	159
6.3.3	Reaction time on the clue to target association task	161
6.4	Discussion	164
6.4.1	About activation and inhibition	165
6.4.2	About selection and controlled retrieval	167
6.5	Limitations	171
6.6	Conclusion	173

Discussion générale	179
1 Activation et Inhibition chez les adultes jeunes	181
2 Effets du vieillissement sur l'activation et l'inhibition	184
3 Effets de la dépression sur l'activation et l'inhibition	187
4 Effets de la maladie d'Alzheimer sur l'activation et l'inhibition .	191
5 Sélection et récupération contrôlé chez les adultes jeunes	194
6 Effets du vieillissement sur la sélection et la récupération contrôlée	196
7 Effets de la dépression et de la maladie d'Alzheimer sur la sélection et la récupération contrôlée	197
 Conclusion	 205
 II La symptomatologie dépressive comparée entre maladie d'Alzheimer et dépression	 209
 Partie théorique	 213
 7 La dépression face au vieillissement	 213
7.1 Description du trouble dépressif majeur	213
7.2 La dépression face au vieillissement	219
7.3 Revue de littérature	221
 8 La dépression dans la maladie d'Alzheimer	 235
8.1 Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence	235
8.2 Les SPCD prévalents dans la maladie d'Alzheimer	236
8.3 Revue de littérature	242
8.3.1 Abstract	242
8.3.2 Introduction	243
8.3.3 Aim and objectives	246
8.3.4 Methods	247
8.3.5 Results	252
8.3.6 Discussion	262
8.3.7 Limitations	264
8.3.8 Conclusion	265

Conclusion de la partie théorique	271

Partie empirique	279

9 Symptômes dépressifs et anxieux dans le contexte subclinique	279

9.1	Introduction	279
9.2	Méthode	280
9.2.1	Outils de mesure	281
9.2.2	Participants	283
9.2.3	Statistiques	285
9.3	Résultats	288
9.3.1	Comparaison des distributions de symptômes par items	288
9.3.2	Dimensions dépression et anxiété trait par ACP et AFC	294
9.3.3	Réseaux de symptômes	297
9.4	Discussion	308
9.4.1	Symptômes dépressifs	308
9.4.2	Symptômes d'anxiété trait	311
9.4.3	Dépression et anxiété	313
9.5	Conclusion, limites et perspectives	314

10 Symptômes dépressifs et anxieux dans le contexte pathologique	319

10.1	Introduction	319
10.2	Méthode	321
10.2.1	Outils de mesure	321
10.2.2	Participants	325
10.2.3	Statistiques	326
10.3	Résultats	327
10.3.1	Fréquence de symptômes dépressifs (mesures GDS) . .	327
10.3.2	Fréquence de symptômes dépressifs (mesures BDI) . .	328
10.3.3	Fréquence de symptômes d'anxiété état	333
10.3.4	Fréquence de symptômes d'anxiété trait	335
10.4	Discussion	338
10.4.1	Les symptômes dépressifs	338
10.4.2	Les symptômes anxieux	341
10.5	Limites	342
10.6	Conclusion	343

Discussion générale	349
1 Dépression et anxiété subclinique	349
2 Dépression et anxiété dans la maladie d'Alzheimer	353
 Conclusion	 363
 III Approche intégrée	 367
11 Valeur discriminante des mesures cognitives et dépressives	369
11.1 Introduction	369
11.2 Méthode	374
11.2.1 Participants	374
11.2.2 Statistiques	377
11.3 Résultats	377
11.3.1 Comparaison des distributions	377
11.3.2 Analyse discriminante linéaire	379
11.4 Discussion	383
11.5 Limites	385
11.6 Conclusions et perspectives	386
 Limites, perspectives et conclusion générale	 393
 Bibliographie	 401

Table des figures

1.1	Représentation graphique des nœuds et liens dans la mémoire sémantique (Collins et Loftus, 1975)	21
1.2	Exemple fictif des étapes d'activation précédant l'intersection et la comparaison des tags	23
1.3	Illustration des effets des SOA sur les processus cognitifs. . . .	34
4.1	Implications processuelles attendues dans la tâche de décision lexicale avec amorçage	101
4.2	Implications processuelles attendues dans la tâche d'association entre indice et cible	103
5.1	Representation of selection and non-selection components among the manipulations of the Association Task explained in Badre et al. (2005)	118
5.2	Screen-sequence in the lexical decision task	125
5.3	Examples of trials in the clue to target association task	127
5.4	Descriptive plot of means and standard deviation of reaction time in LDT	132
5.5	Descriptive plot of means and standard errors of the accuracy for CTTAT with three distractors	135
6.1	Descriptive plot of individuals Z Scores in the LDT per group, per level of priming condition	159
6.2	Proportion of accuracy for CTTAT	160
6.3	Mean reaction time in CTTAT	163
6.4	Adaptation du modèle d'accès exhaustif lors du traitement du sens dominant d'un mot ambigu	189

6.5	Adaptation du modèle d'accès exhaustif lors du traitement du sens subordonné d'un mot ambigu	190
7.1	Cooccurrence de 52 symptômes dépressifs au travers de 7 échelles d'évaluation de la dépression (Fried et al., 2022)	218
8.1	Critères diagnostiques entre la dépression dans la MA (NIMH-dAD) et l'épisode dépressif majeur issu de Olin et al. (2002) . .	241
8.2	Flowchart	251
8.3	Articles about MCI	255
8.4	Symptoms frequency in AD	258
9.1	Histogrammes symptômes dépression (BDI II)	290
9.2	Histogrammes symptômes anxiété trait (STAI)	291
9.3	Réseau des symptômes de dépression : groupe jeunes	299
9.4	Réseau des symptômes de dépression : groupe âgés	300
9.5	Réseau des symptômes d'anxiété trait : groupe jeunes	303
9.6	Réseau des symptômes d'anxiété trait : groupe âgés	304
9.7	Réseaux de facteurs dépression et anxiété	307
10.1	Histogrammes symptômes dépressifs (GDS)	329
10.2	Histogrammes symptômes dépressifs (BDI II)	332
10.3	Histogrammes symptômes d'anxiété état (STAI)	334
10.4	Histogrammes symptômes d'anxiété trait (STAI)	337
10.5	Symptômes de dépression	350
10.6	Infographie comparative mesures BDI II – GDS	357
11.1	Nuage de points analyse discriminante	381

Liste des tableaux

0.1	Liste des acronymes utilisés	1
5.1	Sample demographic data and general cognitive assessment . .	122
5.2	Example of word counterbalancing across conditions in four ver- sions of the lexical decision task (LDT)	124
5.3	Means and standard deviation of reaction time in LDT	131
5.4	Comparative analysis of Cohen's d, t ratios, and p values for younger and older groups across conditions	133
5.5	Reaction Time for the Clue-to-Target Association Task	136
6.1	Comparison of control, depression, and AD groups across dif- ferent cognitive and psychological measures.	152
6.2	Means and standard deviation of reaction time in LDT	158
6.3	Mean and standard deviation of accuracy in CTTAT	161
6.4	Mean and standard deviation of reaction time in CTTAT	164
9.1	Symptômes dépressifs questionnés dans le BDI	282
9.2	Correspondance entre le volet "trait" du STAI et les symptômes associés.	283
9.3	Caractéristiques démographiques et cliniques des groupes 1, groupe 2a et sous-groupe 2b	285
9.4	Différence de distribution des symptômes de dépression	292
9.5	Différence de distribution des symptômes d'anxiété trait	293
9.6	Facteurs dépressifs et charges standardisées des items	295
9.7	Facteurs d'anxiété trait et charges standardisées des items	296
9.8	Résultats des tests de Wilcoxon pour les facteurs étudiés	297
10.1	Liste des items et codes symptômes de la GDS	323

10.2	Correspondance entre le volet "état" du STAI et les symptômes associés.	324
10.3	Caractéristiques démographiques et cliniques	326
10.4	Comparaisons intergroupes des symptômes dépression (GDS) .	330
10.5	Comparaisons intergroupes des symptômes dépression (BDI II)	331
10.6	Comparaisons intergroupes des symptômes anxiété état (STAI)	335
10.7	Comparaisons intergroupes des symptômes anxiété trait (STAI)	336
10.8	Récapitulatif des symptômes dépression/anxiété selon les groupes	359
10.9	Critères diagnostiques provisoires de la dépression associée à la MA selon le NIMH (Olin et al., 2003)	364
11.1	Caractéristiques démographiques et résultats des groupes contrôle, dépression et MA	376
11.2	Variables contributives et coefficients pour LD1 et LD2	382
11.3	Matrice de confusion	383

Acronyme	Définition
AD	Alzheimer's disease
BPSD	Behavioural and psychological symptoms of dementia
CDR	Clinical Dementia Rating Scale
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CPFVL	Cortex préfrontal ventro-latéral
CTTAT	Clue-to-Target Association Task
EAS	Effet d'Amorçage Sémantique
EOAD	Early Onset Alzheimer's disease
GDS	Geriatric Depression Scale
GLM	Generalized Linear Model
HAL	Hyperspace Analogue de Langage
HAP	Hypothalamic–pituitary–adrenal
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LDT	Lexical Decision Task
LLD	Late Life Depression – dépression de la personne âgée
LSA	Latent Semantic Analysis
MA	Maladie d'Alzheimer
MCI	Mild Cognitive Impairment
aMCI	Amnesic Mild Cognitive Impairment
mdMCI	Multidomain Mild Cognitive Impairment
MDE	Major Depressive Episode
MMSE	Mini-Mental State Evaluation
NACC	National Alzheimer's Coordinating Center
NIMH	National Institute of Mental Health
NINCDS- ADRDA	National Institute Of Neurological And Communicative Disorders And Stroke And The Alzheimer's Disease And Related Disorders Association
NPI-Q	Neuropsychiatric Inventory Questionnaire
RDoC	Research Domain Criteria
r-GDS	Reisberg's Global Dementia Scale
SCPD	Symptômes Comportementaux et Psychologiques de la Démence
SOA	Stimuli Onset Asynchrony
TCL	Trouble cognitif léger

Table 0.1 – Liste des acronymes utilisés

Introduction générale

Bien vieillir repose sur deux piliers fondamentaux : la mémoire, qui nous ancre dans notre histoire et constitue notre identité, et le tempérament de nos émotions, qui nous offre une contenance rassurante.

Mais que se passe-t-il lorsque ces fondations vacillent ? Lorsque la mémoire s'égare dans la confusion, et l'élan vital se ternit sous le poids d'une humeur assombrie ? Alors, le parcours du vieillissement devient incertain, parfois même déstabilisant, laissant des personnes, autrefois solides, démunies face à une fragilité déroutante, non du corps, mais de l'esprit.

C'est à l'intersection complexe et fragile entre le trouble de la mémoire et la dépression que s'ancre cette thèse, là où la maladie d'Alzheimer (MA) et la dépression s'entrelacent, confondant leurs traits, devenant difficilement distinguables l'une de l'autre, et semblant combiner leurs effets pour contribuer au déclin de la personne souffrante.

L'ambition de cette thèse est de contribuer à une compréhension plus fine de la manière dont ces conditions se croisent et s'influencent, pour pouvoir mieux et toujours plus précocement redessiner les contours du diagnostic différentiel. La MA et la dépression après 60 ans y sont abordés par deux portes d'entrée, celle du déclin de la cognition, et en particulier de la cognition sémantique, et celle du trouble de l'humeur. Pour cette raison et avec l'espoir de pouvoir contribuer à une compréhension plus globale de ces conditions pathologiques, ce travail de recherche se présente en trois parties.

La première partie aborde la mémoire sémantique, cette composante dynamique qui nous permet d'accumuler des connaissances en les associant dans un réseau interconnecté afin de pouvoir y recourir de manière adaptée dans diverses situations. Toujours en mouvement, le réseau sémantique rassemble ces connaissances. Lorsqu'un élément doit y être récupéré, plusieurs fonctions cognitives entrent en jeu, avec des composantes automatiques, comme l'activation des nœuds sémantiques, et d'autres plus contrôlées (exécutives), qui en permettent la manipulation. Cette activation est parfois si riche et automatique qu'elle requiert une inhibition du surplus pour que l'élément dont nous avons réellement besoin soit sélectionné. Mais d'autres fois, au contraire, en raison d'un contexte plus dense et complexe, l'activation automatique peut ne pas suffire, et la récupération contrôlée intervient alors pour relancer la recherche dans la bonne direction.

Avec l'avancée en âge, la mémoire sémantique évolue et, face à un réseau toujours plus dense, des changements surviennent dans sa dynamique. Les chemins entre

les nœuds deviennent parfois plus longs et moins nombreux. Chercher un mot devient moins évident, même s'il est toujours bien là, entouré de ses voisins, de ses traits et de son sens. Lorsque la dépression s'ajoute au vieillissement, la dynamique exécutive se grippe, et le voyage dans le réseau devient encore plus laborieux. Enfin, lorsqu'arrive la MA, ce n'est plus seulement le cheminement et la recherche qui sont en cause : parfois, à l'arrivée, l'élément recherché n'est tout simplement plus là.

Cette première partie montre que s'il existe des effets similaires de la MA et de la dépression sur le fonctionnement cognitif tant eu égard à la mémoire sémantique qu'aux fonctions exécutives, un regard plus aigu sur les composantes d'activation, d'inhibition, de sélection et de récupération contrôlée, peut montrer des différences entre les deux conditions pathologiques. Cette première partie, couvrant les chapitres 1 à 6, propose quatre chapitres théoriques et deux chapitres empiriques.

Le Chapitre 1 propose une exploration des théories de la mémoire sémantique, afin de poser les bases nécessaires à la compréhension de la dynamique qui l'anime. Il présente la manière dont cette mémoire des connaissances générales et décontextualisées a été décrite et théorisée à travers le temps et chemine depuis le modèle emblématique du réseau sémantique de Collins et Loftus (1975) jusqu'aux approches modernes qui attribuent une valeur à la force de l'association sémantique sur base de modèles de cooccurrences. Ce chapitre permet de mieux comprendre l'utilisation de l'amorçage comme technique d'exploration du réseau sémantique et décrit les paramètres qui doivent retenir l'attention des chercheurs lors de cette pratique.

Le Chapitre 2 décrit l'inhibition, la sélection et la récupération contrôlée, qui sont des processus permettant la sémantique exécutive. L'inhibition est ici la deuxième composante de l'activation interactive, permettant de désactiver les éléments non-nécessaires ; la sélection désigne le processus qui permet de choisir une information parmi des alternatives activées mais non pertinentes, tandis que la récupération contrôlée représente l'effort nécessaire pour accéder à l'information non activée automatiquement en mémoire sémantique. Ce chapitre décrit l'évolution des designs expérimentaux destinés à mesurer séparément récupération et sélection sémantiques, jusqu'à la création d'une tâche d'association. Il aborde également le traitement sémantique des mots ambigus en présentant divers modèles théoriques, dont le modèle d'accès réordonné. Ce modèle postule que lors du traitement de mots ambigus, une activation interactive est à l'œuvre, combinant

activation et inhibition sémantiques. Ces deux processus peuvent être mesurés séparément par des tâches d'amorçage utilisant des mots ambigus, également présentées dans ce chapitre 2.

Le Chapitre 3 fait état de l'impact du vieillissement, mais également de la dépression et de la MA à son stade débutant, sur l'ensemble de ces processus sémantiques. Les trois situations sont décrites, d'abord de manière générale, pour ensuite évoquer leurs effets sur le fonctionnement cognitif, et sur la mémoire sémantique en particulier. Il décrit la manière dont le vieillissement sain affecte déjà ce fonctionnement, malgré une réserve sémantique conservée (et même dans certains cas enrichie). Sont ensuite présentés les effets de la dépression, qui porte les patients à une plus faible utilisation des stratégies de regroupement et à démontrer des déficits en productions de fluences phonologiques et sémantiques. Enfin, il rend compte du déclin précoce de la mémoire sémantique dans la MA à son stade débutant, qui affecte l'accès au réseau, mais aussi son intégrité, impactée par la dégradation des liens et des concepts.

Le Chapitre 4 s'écarte des modèles théoriques pour explorer les résultats de la clinique concernant l'effet de ces deux pathologies sur la mémoire sémantique. Ce chapitre est une revue systématique accompagnée d'une méta-analyse des résultats à des tâches de nature sémantique utilisées lors de bilans neuropsychologiques. L'hypothèse de départ est ici que la MA entraîne une dégradation des concepts et des connexions sémantiques, contrairement à la dépression, qui n'en n'affecterait que les composantes exécutives. Des personnes âgées saines y sont comparées à des personnes âgées souffrant de dépression par des tests évaluant l'activation automatique et d'autres impliquant également les processus exécutifs de récupération. Quelques études, peu nombreuses, y sont également reprises car elles permettent la comparaison directe entre des patients dépressifs et des patients souffrant de MA. Ce chapitre montre que des différences notables existent, et que les tâches ne permettent pas le même degré de discrimination, avec des variations qui correspondent aux différents niveaux d'implication des processus sémantiques. Ce chapitre apporte des arguments qui soutiennent l'utilité, pour le diagnostic différentiel, de tâches conçues pour mesurer l'activation sémantique sans devoir recourir à la sémantique exécutive. L'attendu est ici que leurs résultats soient impactés par la MA mais épargnés par la dépression. La méta-analyse présentée dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication dans la revue *European Journal of Ageing*.

Invernizzi, S., Bodart, A., Lefebvre, L., & Loureiro, I. S. (2023). The role of semantic as-

assessment in the differential diagnosis between late-life depression and Alzheimer's disease or amnesic mild cognitive impairment : systematic review and meta-analysis. *European Journal of Ageing*, 20(1), 34.

Le Chapitre 5 présente une étude visant à évaluer les effets du vieillissement sur les processus d'activation et la sémantique exécutive. À l'aide de deux tâches expérimentales, cette recherche examine, d'une part, les mécanismes d'activation et d'inhibition sémantiques et, d'autre part, ceux de sélection et de récupération contrôlée. Les résultats de 185 participants (75 jeunes adultes et 110 adultes âgés) sont discutés au regard des effets du vieillissement sur les quatre composantes étudiées : activation, inhibition, sélection et récupération contrôlée. Dans ce chapitre, l'intérêt d'approfondir l'étude des effets différentiels de l'âge sur la gestion de l'interférence est également abordé, afin de mieux comprendre son rôle dans la récupération sémantique contrôlée. Ce chapitre est rédigé sous forme d'article en anglais, et sa soumission pour publication est en cours de préparation.

Le Chapitre 6 explore les effets de la MA débutante et de la dépression sur ces mêmes processus impliqués lors du traitement sémantique. Si certains processus semblent préservés, les résultats ouvrent la discussion sur des effets inattendus de la dépression, notamment sur l'équilibre entre activation et inhibition. Ce chapitre permet ainsi de questionner l'impact différencié de ces deux pathologies sur l'inhibition, qu'elle intervienne lors de l'activation interactive ou de la sélection. Il propose enfin une réflexion nuancée sur la distinction entre dépression et MA débutante, au-delà de la seule activation sémantique. Ce chapitre est également rédigé en format article et en anglais. Sa soumission pour publication est en cours de préparation.

La deuxième partie de cette thèse explore les similarités et distinctions des profils psycho-affectifs dans le contexte de la MA à un stade léger, où les symptômes dépressifs sont rapportés dans 20 à 30 % des cas, selon les études. Cette analyse repose sur l'hypothèse selon laquelle la dépression survenant dans le contexte de la MA pourrait présenter une symptomatologie spécifique, à la fois dépressive et anxieuse, distincte de celle observée en l'absence de cette maladie.

Cette partie, qui couvre les chapitres 7 à 10, comprend deux chapitres théoriques et deux chapitres empiriques.

Le Chapitre 7 expose les caractéristiques de la dépression majeure dans le vieillissement. Une mise en contexte de la dépression chez l'adulte jeune, incluant ses symptômes et les défis diagnostiques qu'elle pose, précède une analyse approfondie.

die de la dépression dans le vieillissement. À travers une revue systématique, ce chapitre retrace l'évolution historique de la conception selon laquelle la dépression diffère entre le vieillissement et l'âge adulte. Il met également en lumière l'importance de distinguer la dépression survenant dans un contexte neurodégénératif de celle qui se produit hors de ce contexte. En outre, cette revue expose les principaux syndromes dépressifs identifiés chez les personnes âgées sans neurodégénérescence, en insistant sur leurs spécificités symptomatologiques et cognitives. Enfin, des éléments relatifs au rôle des symptômes dépressifs dans l'incidence de la MA ou la conversion du trouble cognitif léger (TCL) en MA y sont discutés. L'une des principales conclusions de cette revue est que toutes les formes de dépressions des personnes âgées, qu'elles soient ou non neurodégénératives, comportent des atteintes cognitives importantes. Cela confirme la difficulté du diagnostic différentiel, mais pose également la question de la relation entre les expressions dépressives et les atteintes cognitives. La revue de littérature présentée dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication dans la revue *Dementia and Geriatric Cognitive disorders*.

Invernizzi, S., Simoes Loureiro, I., Kandana Arachchige, K. G., & Lefebvre, L. (2022). Late-life depression, cognitive impairment, and relationship with Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 50(5), 414-424.

Le Chapitre 8 se concentre sur les relations entre la dépression et la MA en étudiant les symptômes dépressifs rapportés à différents stades de la maladie. À travers une analyse narrative basée sur une revue systématique, ce chapitre examine également d'autres symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) associés à la dépression dans la MA, tels que l'anxiété et l'apathie. L'objectif est d'identifier si ces symptômes suivent un schéma spécifique, en tenant compte de leur regroupement, de leur période d'apparition, de leur intensité et de leur évolution à travers les différents stades de la maladie. La revue systématique présentée dans ce chapitre est rédigée en format article et en anglais. Sa soumission pour publication est en cours de préparation.

Ce chapitre vise à approfondir la compréhension des caractéristiques dépressives dans la MA et à éclairer leur progression dans le temps. Cette revue interroge la prise en compte des symptômes dépressifs dans les études sur la MA et met en lumière l'absence fréquente d'informations pourtant essentielles, telles que la fréquence des symptômes. Elle ouvre ainsi une double discussion : d'une part, sur la nature des symptômes observés aux différents stades de la maladie, et d'autre part, sur une lacune méthodologique dans la littérature. Une question à laquelle la

partie empirique suivante tentera, en partie, d'apporter des éléments de réponse.

Le Chapitre 9 inaugure la partie empirique de ce second volet en explorant les différences entre jeunes adultes et personnes âgées dans l'expression des symptômes dépressifs et anxieux. À l'aide du Beck Depression Inventory révisé (BDI II) et du State-Trait Anxiety Inventory (STAI), il examine comment ces traits s'expriment au sein d'une population sans troubles cliniques. Ce chapitre propose une discussion sur les résultats contrastés entre ces deux groupes, non seulement en termes de fréquence des symptômes, mais aussi dans leur dynamique d'influence au sein de réseaux. Les analyses en réseaux menées sur l'ensemble des dimensions dépressives et anxieuses soulèvent notamment la question d'une différence générationnelle : alors que chez les jeunes, dépression et anxiété apparaissent comme des entités relativement distinctes, elles forment un réseau plus global et intégré chez les personnes âgées.

Le Chapitre 10 clôture ce second volet empirique. Son objectif est de mieux comprendre les différences entre les symptômes dépressifs subcliniques associés à la MA, ceux observés dans la dépression majeure et ceux d'une population âgée en bonne santé. Pour ce faire, les symptômes dépressifs et anxieux de ces trois groupes y sont comparés de manière détaillée. Ce chapitre explore les liens entre dépression, anxiété et MA débutante, en interrogeant les similitudes et distinctions symptomatiques entre patients MA, patients dépressifs et participants contrôles. Il ouvre ainsi la discussion sur l'intensité et la nature des symptômes dépressifs dans la MA, le rôle des troubles du sommeil et des modifications d'appétit, ainsi que l'importance d'une évaluation fine de l'anxiété.

En résumé, cette deuxième partie montre que la notion d'une symptomatologie dépressive très prévalente au stade débutant de la MA doit être questionnée de manière critique et mise à l'épreuve d'une analyse plus fine de la granularité des symptômes dépressifs et anxieux. Toutefois, la confrontation entre les résultats empiriques et les informations identifiées dans les revues de littérature soutient toute l'importance de mesurer ces symptômes dépressifs et de ne pas en sous-estimer l'influence. Enfin, les différents chapitres y convergent pour soutenir l'importance d'adopter des outils diagnostiques adaptés pour distinguer les symptômes anxio-dépressifs de la MA de ceux de la dépression majeure lorsque le doute diagnostique entre ces deux conditions est présent. En particulier, cela plaide pour le maintien d'outils de mesure plus fins des symptômes et permettant d'en mesurer l'intensité, ce qui n'est pas permis par les échelles de type dichotomiques.

La troisième, et dernière, partie de cette thèse s'intéresse à une question intégrative essentielle : un modèle combinant l'ensemble des données explorées dans les chapitres précédents permet-il de discriminer avec précision les individus selon qu'ils appartiennent au groupe des personnes âgées saines, des patients atteints de MA débutante ou de ceux souffrant de dépression ?

Le Chapitre 11 examine ainsi la contribution des données cognitives, sémantiques, exécutives et symptomatologiques (dépressives et anxieuses) à ce modèle discriminant. Deux axes y sont présentés, l'un visant à différencier les patients en fonction de leur pathologie, selon qu'ils souffrent de MA ou de dépression, l'autre mettant en lumière la distinction entre personnes âgées avec ou sans dépression. Les résultats discutés dans ce chapitre ouvriront la réflexion sur l'apport d'une approche intégrative cognitivo-affective dans le diagnostic différentiel.

Enfin, la conclusion générale qui clôture ce manuscrit repositionne cette problématique à la lumière des éléments mis en évidence tout au long de cette thèse. Elle confronte la perspective classique du diagnostic différentiel aux approches transdiagnostiques, qui privilégient l'identification de points communs entre les conditions plutôt que leurs distinctions. Une réflexion sera menée sur la manière dont une approche équilibrée, tenant compte à la fois des similarités et des différences, peut enrichir tant notre compréhension de la MA que celle que nous avons de la dépression.

La valorisation scientifique de ce travail de thèse est en cours. Deux articles issus des chapitres 4 et 7 ont déjà été publiés, tandis que deux autres, issus des chapitres 5 et 6, sont prêts à être soumis pour publication. Par ailleurs, les résultats des chapitres 9 et 10 ont été présentés sous forme de communications affichées et orales lors de congrès scientifiques. Ces derniers seront rédigés en anglais et également soumis pour publication.

L'ensemble des annexes est accessible sur l'espace de partage OSF https://osf.io/7muxs/?view_only=e2b7e98d417d4ca19f762ea1de08f7b7. Ce lien contient les dossiers d'annexe classés par chapitres. Lorsque des scripts ou du matériel supplémentaire y sont partagés, cela est précisé dans le chapitre.

Première partie

La mémoire sémantique et ses composantes

Partie théorique

Chapitre 1 : Modèles et composantes de l'activation sémantique

1.1 La structure de la mémoire sémantique en réseau

La mémoire sémantique est souvent décrite comme l'ensemble des connaissances générales au sein de notre mémoire à long terme (déclarative). Elle est représentée comme l'espace dynamique où sont classées des informations décontextualisées, ainsi que des connaissances d'ordre général et encyclopédique, telles que les êtres, les objets, les lieux ou encore les règles. La mémoire sémantique contient également des représentations schématiques d'événements issus des expériences de vie. Encodées indépendamment de leur contexte spatial ou temporel d'origine, ces représentations se transforment en concepts (par exemple, savoir ce qu'est une fête d'anniversaire).

La mémoire sémantique inclut aussi la sémantique personnelle, c'est-à-dire la capacité à récupérer des connaissances conceptuelles personnellement pertinentes. Ces connaissances sont elles aussi décontextualisées de leur situation spatio-temporelle d'encodage, comme par exemple, savoir que l'on est une personne timide (Renoult et al., 2019). C'est principalement cette nature décontextualisée qui la distingue historiquement de la mémoire épisodique (Tulving, 1972), laquelle regroupe nos épisodes et événements vécus, mais encodés avec leur contexte spatio-temporel. Ainsi, nous pouvons situer un souvenir épisodique dans l'espace et le temps, ce qui nous permet, par exemple, de nous rappeler de la première fois où nous sommes entrés dans un auditoire de notre université, nous pouvons nous souvenir que c'était un matin, et la thématique du cours auquel nous avons assisté. En revanche, le nom de cet auditoire, associé à sa localisation, deviendra progressivement une connaissance sémantique. La récupération de cette information ne

nécessitera pas nécessairement l'activation de l'ensemble du souvenir épisodique auquel elle était initialement liée.

Bien que la modélisation de ces deux mémoires implique une interconnexion importante (pour revues voir Duff et al., 2019, et Renoult et al., 2019), cela reste pertinent de réaliser des recherches distinctes en mémoire épisodique et en mémoire sémantique, eu égard à leurs spécificités en termes de processus, de bases neurales et d'atteintes dissociatives dans certains troubles (O'kane et al., 2004; Prince et al., 2007).

1.1.1 L'évolution historique des modèles

La notion de sémantique est souvent difficile à dissocier du langage. En effet, qu'il soit parlé, écrit, signé ou exprimé par des représentations graphiques, l'idée essentielle demeure que, dès qu'un concept existe, son existence est exprimée par le langage. Cependant, le mot n'est pas le concept, et le concept n'est pas le mot. Depuis plus de 70 ans, les théoriciens de la mémoire sémantique explorent cette relation complexe entre le sens et son expression (Kumar, 2021). Selon Pillon et Samson (2014), l'utilisation du terme « sémantique » au lieu de « conceptuel » conserve l'acception issue de la linguistique, à savoir « la signification des unités linguistiques et de leur combinaison ». En 1953, le philosophe Ludwig Wittgenstein écrivait, dans ses *Philosophical Investigations*, que les mots possèdent une vie propre et ne se limitent pas à être de simples étiquettes des concepts qu'ils désignent. En effet, ils ont une signification autonome par rapport au concept qu'ils représentent, et cette signification est à la fois changeante et influencée par leur usage pratique et contextuel. Ainsi, le sens d'un mot émerge chaque fois différemment, teinté par le contexte réel dans lequel il est utilisé (Wittgenstein, 1953). L'année suivante, le linguiste Zellig Harris proposait son hypothèse des connaissances distribuées du langage, selon laquelle les mots se structurent de manière systématique dans des environnements de regroupement. Ces environnements permettent d'identifier des cooccurrences, révélant ainsi une organisation sous-jacente du langage (Harris, 1954).

Pour la première fois, une proposition théorique ne décrivait plus une relation linéaire et unidirectionnelle, mais bien une dialectique entre le mot et le sens. En effet, selon l'approche des connaissances distribuées, les propriétés sémantiques d'une représentation lexicale déterminent son environnement linguistique, tandis que cet environnement linguistique, à son tour, éclaire le sens d'une unité lexicale (Barque et al., 2023). Ainsi, un concept tel que celui représenté par l'étiquette lexi-

cale « ordinateur » possède des propriétés sémantiques (par exemple : se trouver sur un bureau, avoir un écran, servir à communiquer, contenir des composants électroniques, etc.) qui se reflètent dans les mots et expressions avec lesquels il apparaît fréquemment dans le contexte linguistique. Par exemple : « mon ordinateur n'a pas un grand écran », « j'ai laissé mon ordinateur au bureau », ou encore « la batterie de mon ordinateur commence à faiblir ». Cette approche des connaissances distribuées a inspiré, en partie, les modèles sémantiques basés sur l'analyse du langage naturel (Landauer & Dumais, 1997; Landauer et al., 1998; Olney, 2011). Ces modèles supposent que le réseau sémantique est construit à partir des redondances et des cooccurrences observées dans le langage naturel (Bullinaria & Levy, 2007).

Une autre approche développée vers la même époque repose sur la notion de caractéristiques sémantiques, qui désignent des attributs fondamentaux et récurrents du sens (par exemple : les félins ont une queue). Cette idée existait déjà, notamment à travers la théorie de l'atomisation du sens, développée par Dwight Bolinger (1965). Dans son article "Atomization of Meaning", Bolinger critique l'idée que le sens puisse être réduit à des unités strictement isolables. Il met en avant une approche contextuelle et dynamique, où les unités de sens interagissent et prennent leur valeur par la manière dont elles sont combinées en contexte. Par exemple, le mot chat peut apparaître dans différents environnements linguistiques (mon chat miaule, j'ai donné du lait à ton chat...), ce qui contribue à façonner sa signification de manière fluide et non atomique. Cette approche contraste avec certaines théories de la sémantique componentielle (pour revue, voir Kumar, 2021), qui cherchent à décomposer les concepts en traits distincts (ex. miaule, boit du lait, a des poils pour chat). Elle met l'accent sur la manière dont les unités de sens se distribuent et interagissent, plutôt que sur une somme de traits fixes et indépendants.

Dans cette lignée, en 1974, le cognitiviste Edward Smith propose une nouvelle théorie sur l'organisation de la mémoire sémantique, connue sous le nom de « featural model » ou « modèle des caractéristiques » (Smith et al., 1974). Ce modèle met en lumière l'importance des composantes sémantiques dans la définition des concepts, en postulant que ce sont ces composantes qui constituent et font émerger le sens attribué à un mot. Les auteurs distinguent deux types d'attributs : les attributs définitoires (ou majeurs) et les attributs accidentels (ou caractéristiques). Dans ce modèle, les attributs définitoires correspondent aux caractéristiques communes partagées par une catégorie (par exemple, pattes et poils, communs aux félins), tandis que les attributs accidentels représentent des caractéristiques dis-

tinctives propres à des sous-catégories spécifiques (par exemple, rayures, qui sont propres au tigre et non à l'ensemble des félins).

À la même époque, les cognitivistes Ross Quillian et Allan M. Collins (1969) proposent une théorie de la mémoire sémantique représentée comme un réseau d'unités de sens interconnectées, connu sous le nom de modèle hiérarchique. Dans ce réseau, les unités de sens sont conceptualisées comme des nœuds reliés entre eux (Collins & Quillian, 1969). Une des innovations majeures introduites par ce modèle est la notion de distance (longueur des liens) entre les nœuds, une idée qui ouvrira la voie à la théorie de la diffusion de l'activation sémantique, où les liens entre nœuds servent de voies pour activer les concepts.

En 1975, Allan M. Collins et Elizabeth Loftus publient un article considéré comme une pierre angulaire dans la transition entre les modèles de mémoire sémantique en réseau d'unités de sens et les modèles connexionnistes. Ces derniers décrivent la mémoire sémantique comme un système dans lequel le sens émerge de manière distribuée à travers des schémas d'activation formés par des connexions modulées et unies par des liens dynamiques (Collins & Loftus, 1975). Dans leur article, Collins et Loftus affinent le modèle de Collins et Quillian, apportant des précisions et des modifications pour mieux expliquer divers résultats expérimentaux. Ils remettent en question l'idée que le modèle de 1969 est strictement hiérarchique, soulignant que cette interprétation découle principalement des exemples choisis par les auteurs. Collins et Loftus précisent que leur intention n'était pas de proposer un modèle rigoureusement hiérarchique, mais cette lecture a émergé des illustrations utilisées dans l'article initial.

Ce modèle de la mémoire sémantique en réseau, par ailleurs cohérent avec les modèles par caractéristiques (pour les détails de ce débat, voir Collins & Loftus, 1975) est présenté comme un modèle non hiérarchique. Dans ce modèle, l'activation peut être initiée à partir de n'importe quel nœud (ou unité de sens) et se diffuse de manière parallèle, et non séquentielle. Selon cette théorie, lorsqu'un nœud est activé, l'activation se propage aux autres nœuds connectés via les liens du réseau, en suivant un gradient décroissant : la force de l'activation diminue proportionnellement à la distance parcourue. Si un concept est activement traité (par exemple, par la lecture, l'écoute ou la répétition), l'activation associée au nœud de ce concept se maintient constante. En revanche, elle s'estompe avec le temps ou sous l'effet d'activités concurrentes.

L'organisation des liens dans ce réseau repose sur la similarité sémantique : deux concepts sont d'autant plus fortement liés qu'ils partagent un grand nombre de ca-

caractéristiques communes. Les auteurs illustrent cette notion à l'aide d'un exemple de représentation stéréotypée d'une partie de la mémoire (voir Figure 1.1). Dans cette représentation, les concepts liés aux véhicules (par exemple, "camion de pompiers" et "voiture") sont fortement interconnectés en raison de nombreuses caractéristiques communes. En revanche, "camion de pompiers" possède un lien plus faible avec le concept "rouge", lui-même faiblement relié à d'autres nœuds comme "rose" ou "cerise". Ainsi, une activation partant de "camion de pompiers" peut se diffuser vers "rouge", puis vers "cerise", mais cette diffusion est moins importante que celle qui s'opère entre "camion de pompiers" et "voiture", en raison de la moindre proximité sémantique entre ces concepts.

Avec son absence de hiérarchie, ce modèle de la mémoire sémantique en réseau s'aligne avec les modèles de connaissances distribuées (Harris, 1954) ainsi qu'avec les modèles basés sur les caractéristiques (features models, Smith et al., 1974). Cette absence de hiérarchie permet d'envisager une double direction dans la propagation de l'activation : d'une part, la sommation de l'activation de diverses caractéristiques peut, par diffusion, aboutir à l'activation d'une représentation complète ; d'autre part, l'activation d'une représentation complète peut, par diffusion, déclencher l'activation de plusieurs de ses caractéristiques (Collins & Loftus, 1975).

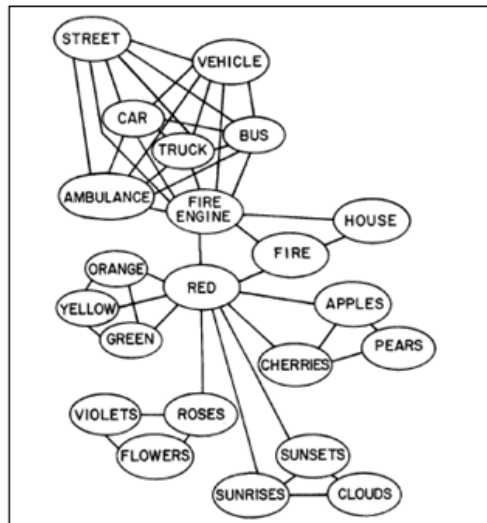


Figure 1.1 – Représentation graphique des nœuds et liens dans la mémoire sémantique (Collins et Loftus, 1975)

Ce modèle en réseau repose également sur la notion d'intersections, qui corres-

pondent aux points de croisement entre différents chemins d'activation dans le réseau neuronal. Collins et Loftus (1975) expliquent que, lors de la recherche en mémoire, l'activation, initiée à partir d'un nœud, se propage parallèlement à travers les liens, en partant des nœuds activés par les éléments d'entrée. Comme illustré dans l'exemple fictif présenté par la figure 1.2, plusieurs activations se déclenchent simultanément de manière automatique. Par exemple, entendre la phrase « l'accès est fort », sans contexte supplémentaire pour préciser le sens du mot « accès », peut activer des concepts tels que entrée, porte ou intensité. Chaque activation porte une trace (tag) de son point d'origine tout au long de son parcours dans le réseau. Lorsque ces activations se croisent à une intersection, les différents chemins sont évalués pour déterminer si l'ensemble satisfait les contraintes imposées par le contexte et la syntaxe. Par exemple, pour la phrase « l'accès est fort », l'interprétation liée à entrée serait écartée, car l'expression « est fort » évoque une intensité, ce qui ne correspond pas à ce sens. Selon le modèle, lorsqu'un chemin est rejeté à une intersection, d'autres chemins sont examinés selon l'ordre de priorité dans lequel ils ont été trouvés. Par ailleurs, comme l'activation est une quantité variable, le concept d'intersection est étroitement lié à celui de seuil de déclenchement. À une intersection, l'activation issue de plusieurs sources est cumulée. Ce n'est qu'une fois que la somme des activations dépasse un certain seuil que l'évaluation est effectuée (Collins & Loftus, 1975).

1.1.2 Les conceptions actuelles de la mémoire sémantique

Dans une revue de littérature très complète, Kumar (2021) offre un regard intégratif sur l'évolution des modèles princeps de la mémoire sémantique et analyse leur contribution aux débats actuels sur la représentation des connaissances. Il souligne qu'à ce jour, la structure des représentations sémantiques, conçues comme des réseaux de nœuds interconnectés, repose principalement sur trois grandes familles de modèles : les modèles en réseau associatif (associative network models) (Collins & Loftus, 1975 ; Collins & Quillian, 1969 ; Steyvers & Tenenbaum, 2005), les modèles basés sur les caractéristiques (feature-based models) (McRae, 2004 ; Smith et al., 1974 ; Ursino et al., 2018) et les modèles de connaissances distribuées (distributional semantic models) (Harris, 1954 ; Landauer & Dumais, 1997 ; Landauer et al., 1998). Ces modèles sont évalués selon leur cohérence avec des effets cognitifs, tels que les effets d'amorçage sur les tâches de décision lexicale (Balota & Lorch, 1986), ou leur possibilité de prédire les résultats à des tâches cognitives (pour revue cf. Kumar, 2021). Bien qu'il ne tranche pas sur la question de savoir lequel de ces modèles s'applique le mieux à toutes les tâches de nature sémantique.

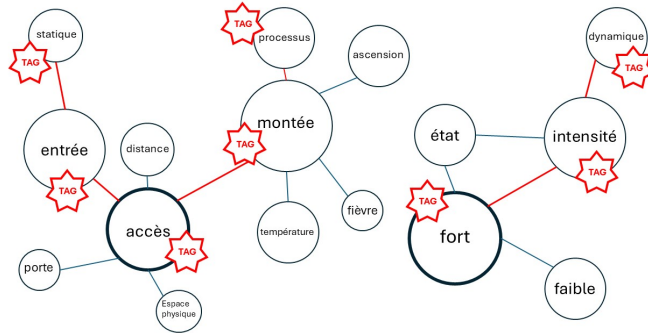


Figure 1.2 – Exemple fictif des étapes d’activation précédant l’intersection et la comparaison des tags

Note : Exemple fictif de l’activation au sein du réseau sémantique à la lecture de la phrase « L’accès est fort ». Les tags informent sur les traces des chemins d’activations (Interprétation libre de l’explication processuelle de Collins et Loftus, 1975).

tique, cet article contribue néanmoins à réduire les divergences apparentes entre des modèles souvent opposés plus en raison de différences de construction initiale que de véritables écarts en termes de fonctionnement ou d’adéquation aux données empiriques.

Héritiers du Modèle de Collins et Loftus (1975), les modèles associatifs en réseau (Network-based models, Steyvers et Tenenbaum, 2005), se composent de concepts reliés par des liens, fondés sur des associations sémantiques. Ces réseaux sont organisés en petits mondes (ou clusters) regroupant des concepts proches. À l’intérieur de ces clusters, les concepts tiers, proches respectivement de deux concepts primaires voisins, sont eux-mêmes proches entre eux. Par exemple, le concept « naviguer » est souvent associé à « pirate », qui se trouve lui-même dans le voisinage de « rhum », proche de « mélasse ». Ainsi, dans le cluster lié à la navigation, « naviguer » et « mélasse » partagent également un lien. Ces modèles expliquent efficacement des comportements observés lors de tâches comme les jugements de similarité, les fluences verbales ou la dénomination (De Deyne & Storms, 2008 ; Kenett et al., 2017 ; Kumar et al., 2019 ; Steyvers & Tenenbaum, 2005). Ces modèles en réseau, qu’ils soient anciens (Collins et Loftus, 1975) ou plus récents (Steyvers & Tenenbaum, 2005) servent de références théoriques aux normes d’association sémantique établies à partir d’associations libres (Bonin et

al., 2013 ; Ferrand, 2001 ; Ferrand et al., 2018 ; Ferrand & New, 2003 ; New et al., 2004).

Les modèles de réseaux basés sur les caractéristiques (feature-based models, Smith, 1974) ne reposent pas sur des représentations centralisées complètes. Ces représentations émergent à partir de l'activation d'ensembles de caractéristiques binaires (« est vrai » ou « ne l'est pas ») qui, combinées, représentent des unités de sens (Smith et al., 1974). Ces caractéristiques peuvent être définitoires (par exemple, « tous les oiseaux ont des ailes ») ou spécifiques (par exemple, « certains oiseaux ne volent pas »). Les normes utilisées dans ces modèles sont obtenues à partir de tâches d'énumération de caractéristiques (« vole », « a des plumes », « a un bec », « pond des œufs », etc.), qui servent ensuite à alimenter des modèles computationnels. Ces derniers associent les caractéristiques à différents concepts pour générer des représentations sémantiques (McRae et al., 1997).

Les premiers modèles basés sur les caractéristiques ont été élaborés à partir des réponses fournies par de grandes cohortes de participants lors de tâches de génération de caractéristiques. Une critique majeure adressée à cette famille de modèles est que leur légitimité repose en partie sur leur capacité à simuler, de manière informatique, les temps de réponse des participants à des tâches de vérification de caractéristiques. Cependant, étant donné que le modèle est construit à partir des normes issues des générations de caractéristiques, sa capacité à prédire le comportement lors de la vérification de ces mêmes caractéristiques peut sembler logique, sans pour autant refléter de manière intégrative une structure plus générale de la mémoire sémantique. À cet égard, les travaux de McRae (2004) renforcent la validité de ce type de modèle en montrant que les simulations permettent également de prédire si un concept est vivant ou non et de reproduire l'effet de typicalité.

Les modèles de connaissances distribuées ou Distributional Semantic Models (Lund & Burgess, 1996) ne reposent ni sur l'association libre ni sur la combinaison de caractéristiques. Ils sont construits à partir de l'analyse des régularités statistiques dans de grands corpus de texte. Les algorithmes sous-jacents à ces modèles peuvent être fondés soit sur le comptage des cooccurrences de mots (Count-Based Models), soit sur des méthodes d'apprentissage prédictif (Prediction-Based Models) (Kumar, 2021). Un débat reste ouvert sur la supériorité de l'un de ces deux types de modèles. Certains chercheurs privilégient les Count-Based Models (Mandera et al., 2017), d'autres les Prediction-Based Models (Asr et al., 2016), tandis que pour d'autres encore, aucun ne surpasse l'autre (De Deyne et al., 2016 ; Levy et al., 2015). Les Count-Based Models incluent notamment certaines ap-

proches du traitement automatique du langage naturel (Natural Language Processing, NLP), comme l'Analyse Sémantique Latente (Latent Semantic Analysis, LSA) (Landauer & Dumais, 1997 ; Landauer et al., 1998 ; Lund & Burgess, 1996). Ces modèles reflètent la manière dont les mots sont organisés dans le langage naturel, selon le principe que les individus y sont exposés tout au long de leur vie. Les mesures de similarité lexicale utilisées dans ces modèles sont dérivées des régularités statistiques extraites de grands corpus linguistiques.

Un modèle fréquemment utilisé en psychologie cognitive est le Latent Semantic Analysis (LSA), développé par Landauer et Dumais (1997). Dans ce modèle, les représentations sémantiques sont construites à partir du comptage des cooccurrences de mots dans des contextes définis (par exemple, des phrases, paragraphes ou documents). La taille des fenêtres de cooccurrence, généralement de 5 à 10 mots, peut être ajustée en fonction des besoins de l'analyse. Le LSA commence par la création d'une matrice qui relie les mots à leurs contextes d'apparition dans un grand corpus textuel. Pour simplifier et révéler des relations sémantiques globales, cette matrice est ensuite réduite à l'aide de la décomposition en valeurs singulières. Ce processus produit un espace multidimensionnel latent où des mots sémantiquement proches se retrouvent proches les uns des autres, même s'ils n'apparaissent jamais directement ensemble dans le texte.

L'une des forces du LSA est sa capacité à identifier des relations implicites entre des mots qui ne coexistent pas directement. Par exemple, bien que « lion » et « rayures » n'apparaissent jamais ensemble dans le corpus, leur proximité respective avec un mot comme « tigre » peut révéler un lien sémantique sous-jacent. Ainsi, le LSA ne se limite pas aux relations directes de cooccurrence mais capture également des connexions globales et indirectes dans l'ensemble des données textuelles.

Certains auteurs critiquent la plausibilité psychologique du modèle LSA, notamment à cause de son aspect statique (Hoffman et al., 2018 ; Sloutsky et al., 2017) qui peut entraîner une perte d'information avec pour résultat un niveau de nuance sémantique moindre, surtout pour des concepts qui sont utilisés dans des contextes variés et subtils. Cependant, comme le soulignent Günther et al (2019) et Olney (2011), cette critique ne remet pas en question la valeur du modèle per se puisque celui-ci peut permettre l'intégration incrémentielle de l'information. Leur critique s'adresse alors plus à la limitation de l'utilisation de la base de données à un moment T (Günther et al., 2019 ; Olney, 2011). Toutefois, cette critique peut être vraie pour toute génération de normes qui est toujours un instantané face à

une logique sémantique et langagière en constante évolution.

1.2 Les liens d'activation sémantique

Le point précédent a décrit comment la mémoire sémantique se structure en termes de représentations. Cependant, les liens qui composent le modèle de la diffusion de l'activation sémantique (Collins et Loftus, 1975) jouent également un rôle central, car c'est par leur intermédiaire que l'activation initiale d'un nœud se propage.

Le paradigme d'amorçage est un outil expérimental clé pour tester différentes visions des liens sémantiques ou associatifs. Ce paradigme illustre le processus implicite et automatique de la mémoire sémantique. Par exemple, lorsque l'on présente un premier item (ex. chat) avant ou en même temps qu'un autre item sémantiquement lié (ex. chien), cela influence le traitement du second. L'activation du premier item se diffuse automatiquement le long des liens du réseau, préactivant ainsi le second (Hutchison et al., 2013 ; Meyer & Schvaneveldt, 1971 ; Neely, 1991b). Dans ce paradigme, une tâche cognitive peu coûteuse est généralement réalisée sur le second item, comme une tâche de décision lexicale où il est demandé de juger si une chaîne de lettres forme un mot existant. De nombreux travaux (Balota & Lorch, 1986 ; Brunel & Lavigne, 2009 ; Forster, 1981 ; Hutchison et al., 2013 ; Lupker, 1984 ; Moss et al., 1994 ; Neely, 1991a ; Neely et al., 2010 ; Thompson-Schill et al., 1998) ont montré que, lorsque l'amorce et la cible sont liées, une facilitation, appelée effet d'amorçage sémantique (EAS) ou Semantic Priming Effect (SPE), peut être observée. Cet effet reflète de manière comportementale l'existence d'un lien sémantique entre les concepts.

1.2.1 Les liens sémantiques et associatifs

Les modèles présentés jusqu'ici permettent de théoriser en partie la manière dont l'activation se propage d'un nœud à l'autre dans le réseau sémantique. Cependant, il est essentiel de préciser les types de liens qui connectent ces nœuds. Lorsque ces liens sont qualifiés de « relations sémantiques » (Osgood et al., 1957 ; Thompson-Schill et al., 1998), cela renvoie à une similitude de sens entre deux concepts partageant plusieurs caractéristiques définitoires. Par exemple, chat et chien ont en commun des attributs comme « 4 pattes », « mammifère », « domestique » et « ayant une queue ». Ces relations sémantiques s'intègrent autant dans les modèles en réseau (Collins et Loftus, 1975) que dans les modèles par caractéristiques

(Smith et al., 1974).

Par ailleurs, le terme « relation associative » est souvent employé, notamment dans les paradigmes d'amorçage, pour désigner la probabilité qu'un mot en évoque un autre, comme chien qui évoque chat (Ferrand & New, 2003 ; Keppel & Postman, 1970 ; McRae et al., 2005 ; Plaut, 1995). Une question clé est de savoir si tous les liens, qu'ils soient catégorisés comme sémantiques ou associatifs, produisent des effets équivalents dans les expériences. Cette interrogation se traduit par le débat autour de l'effet d'amorçage : est-il dû à un lien d'association (Meyer & Schvaneveldt, 1971) ou à une facilitation sémantique (Neely, 1977) ? Ce débat terminologique a fait l'objet de controverses pendant plusieurs années (McRae & Boisvert, 2019 ; Shelton & Martin, 1992), mêlées à la question de savoir quel modèle représente le mieux la diffusion de l'activation dans la mémoire sémantique.

Une autre dimension de cette controverse porte sur le choix du matériel expérimental pour démontrer un effet d'amorçage purement sémantique, distinct d'un amorçage associatif (McRae & Boisvert, 2019 ; Shelton & Martin, 1992). Plusieurs recherches ont tenté, avec plus ou moins de succès, de mettre en évidence des effets d'amorçage entre des concepts liés sémantiquement mais non associés (Fischler, 1977 ; Lupker, 1984 ; Thompson-Schill et al., 1998).

Thompson-Schill et al. (1998) ont mené une expérience explorant les effets d'amorçage « forward » (de l'amorce vers la cible) et « backward » (de la cible vers l'amorce) avec des paires de mots partageant soit des caractéristiques sémantiques (ex. baleine-dauphin), soit des relations d'association (ex. fil-aiguille). Selon leur méthodologie, une relation sémantique (partage de caractéristiques) doit produire une diffusion symétrique de l'activation (baleine-dauphin ou dauphin-baleine), tandis qu'une relation associative génère une activation unidirectionnelle, reflétant l'ordre de cooccurrence des mots (porte-manteau). Leur conclusion suggère une différence entre les deux types de liens : la similarité sémantique est suffisante pour engendrer un amorçage (reflétant une diffusion de l'activation sémantique), alors que la relation d'association ne le permet pas seule et ne fait que renforcer un lien sémantique (Thompson-Schill et al., 1998).

Deux ans plus tard, Lucas (2000) publie une méta-analyse concluant à l'existence d'un effet d'amorçage sémantique pur, indépendamment d'un lien associatif, tout en laissant ouverte la possibilité d'un amorçage basé uniquement sur des relations d'association. Cependant, Hutchison (2003), dans une nouvelle analyse, nuance ces conclusions. Selon lui, l'amorçage automatique peut être attribué à la fois à la force de la relation associative et au chevauchement des caractéristiques. Hut-

chison (2003) ne cherche pas à privilégier un modèle spécifique, mais à examiner comment les données issues des tâches d'amorçage peuvent s'inscrire dans le modèle de diffusion de l'activation proposé par Collins et Loftus (1975). Pour Hutchison, l'amorçage associatif s'explique par l'activation d'un lien intralexical (Fodor, 1983), issu de la cooccurrence des mots. Néanmoins, cela n'invalide pas l'existence d'un amorçage sémantique fondé sur le partage de caractéristiques. Ces recherches montrent une évolution conceptuelle. De nombreux liens autrefois qualifiés d'associations sont désormais classés parmi les liens sémantiques thématiques. Dans sa revue de la littérature, Hutchison (2003) en revient aux modèles de connaissances distribuées (Masson, 1995; Moss et al., 1994; Patterson et al., 1996; Plaut & Booth, 2000; Rumelhart & McClelland, 1985) et les confronte aux modèles de l'activation dans le réseau sémantique (Collins & Loftus, 1975; Forster, 1981; McClelland & Rumelhart, 1981; Morton, 1969; Rumelhart & McClelland, 1985) ainsi qu'aux Hyperespaces Analogues de Langage (HAL) (Landauer et al., 1998; Lund & Kevin, 1997; Lund & Burgess, 1996).

1.2.2 Les liens générés par les Hyperespaces Analogues de Langage

Le modèle HAL s'inscrit dans la continuité des modèles de représentations distribuées de la mémoire sémantique (Harris, 1954; Landauer et al., 1998; Lund & Kevin, 1997; Lund & Burgess, 1996). Il repose sur l'analyse des cooccurrences dans de vastes corpus de textes (Burgess, 1998; Burgess et al., 1998), où le sens d'un mot est représenté sous forme de vecteur. Ce vecteur regroupe des caractéristiques correspondant à d'autres mots qui apparaissent fréquemment à proximité du mot étudié. Ces vecteurs sont construits à partir de matrices de mots, où la force des liens est déterminée par la fréquence de cooccurrence.

Cette approche s'appuie sur l'idée que la proximité sémantique est proportionnelle à la fréquence de cooccurrence. Elle regroupe des cooccurrences locales et évalue leur maintien à une échelle globale. Par exemple, dans la phrase « Je viens de renverser ma tasse de café sur mon bureau », les mots « tasse » et « bureau » forment une cooccurrence fréquente, souvent retrouvée dans d'autres phrases, ce qui en fait une association globale. En revanche, les mots « renverser » et « bureau » constituent une cooccurrence plus rare, et donc une association locale.

La force de ces liens ne repose pas uniquement sur la fréquence des mots, mais également sur les contextes spécifiques dans lesquels ils apparaissent. Cette approche permet au modèle de dépasser une logique linéaire et de révéler, par effet

de rebond, des relations sémantiques qui ne seraient pas évidentes via une simple analyse des cooccurrences. De plus, il identifie des relations sémantiques via des facteurs latents. Par exemple, les concepts « route » et « rue » ne cooccurrenceront pas fréquemment, mais partagent, en revanche, des cooccurrences communes avec des termes comme « panneau », « conduite », « trottoir » ou « voiture ». Ces similarités latentes mettent en lumière leur proximité sémantique (Hutchison, 2003).

Les vecteurs construits rendent HAL cohérent avec les modèles de connaissances distribuées, tout en le rapprochant des modèles de représentations sémantiques organisées en réseau. Hutchison (2003) établit un lien entre HAL et le modèle de Collins et Loftus (1975) en intégrant deux notions clés de la diffusion de l'activation sémantique : la distance sémantique et la relation sémantique. En effet, dans le modèle de Collins et Loftus (1975), la distance sémantique correspond à la longueur du chemin le plus court (direct ou indirect) entre deux concepts dans un réseau sémantique. Par exemple, « chien » est plus proche de « chat » que de « table » (Hutchison, 2003). En revanche, la relation sémantique reflète l'intensité de la connexion entre deux concepts, mesurée par le nombre de liens intermédiaires qu'ils partagent. Ainsi, bien que « chat » et « oiseau » soient à la même distance sémantique de « chien », la relation sémantique entre « chat » et « chien » sera plus forte en raison de leurs nombreuses connexions directes et indirectes. Le modèle HAL capture efficacement ces deux dimensions grâce à un indice qui combine la fréquence de cooccurrence et la distance euclidienne (la ligne droite entre deux vecteurs) dans l'espace multidimensionnel (Kumar, 2021). La validité de HAL pour évaluer les relations sémantiques reste cependant débattue. Un argument en sa faveur est sa cohérence avec les jugements humains de similarité sémantique. Livesay and Burgess (1998), en revanche, critiquent HAL pour son incapacité à expliquer l'amorçage indirect ou médié (par exemple, « lion – tigre – rayure »). Dans une étude, ils ont évalué les paires amorce-cible médiées, précédemment utilisées par Balota and Lorch (1986), à l'aide de HAL, mais n'ont trouvé aucune preuve de similarité sémantique médiée.

Quelques années plus tard, Chwilla and Kolk (2002) ont démontré la capacité du modèle Latent Semantic Analysis (LSA) à capturer ces liens sémantiques médiés (Chwilla & Kolk, 2002; Landauer & Dumais, 1997; Landauer et al., 1998). Rechercher un lien sémantique via un médiateur consiste à établir une connexion entre deux concepts non directement liés (par exemple, « lion » et « rayure ») à travers un intermédiaire commun (« tigre »). Ce type de lien sémantique dépend du nombre d'étapes intermédiaires nécessaires pour le détecter. Chwilla et Kolk (2002) ont évalué les valeurs LSA de paires médiées par deux ou trois intermé-

diaires, montrant que ces paires étaient plus fortement liées sémantiquement que des paires contrôles non apparentées. Hutchison (2003) a ensuite reproduit cette analyse avec HAL et LSA. Ses résultats ont confirmé la supériorité de LSA pour prédire l'amorçage médié. En revanche, HAL s'est montré efficace pour prédire les effets d'amorçage dans des relations à la fois sémantiques et associatives, mais pas dans des relations purement associatives.

1.2.3 La classification des liens sémantiques

La mémoire sémantique, conceptualisée comme un réseau de nœuds interconnectés, influence des processus cognitifs variés tels que la mémorisation, la catégorisation et l'inférence (Estes et al., 2011 ; Mirman et al., 2017).

Les approches structurelles modernes considèrent les connaissances comme organisées en taxonomies (ex. fruits, animaux) et par regroupements thématiques (Harris, 1954 ; Masson, 1995 ; Mirman et al., 2017 ; Moss et al., 1994 ; Rogers & McClelland, 2004 ; Tyler & Moss, 2001). Les liens taxonomiques reposent sur des caractéristiques partagées, tandis que les liens thématiques relient des éléments complémentaires dans un scénario ou un contexte (Estes et al., 2011 ; Mirman et al., 2017). Par exemple, un chat et un tigre sont liés taxonomiquement (félins), mais non thématiquement, alors qu'une vache et du lait partagent une relation thématique (production). Les relations thématiques incluent des liens spatiaux, temporels, causaux, fonctionnels ou de scénarios (Estes et al., 2011 ; Borghi & Caramelli, 2003). Ces relations se distinguent par leur externalité (ex. chien-écureuil) et leur complémentarité (ex. marin-ancre) (Estes et al., 2011). Cela n'est pas à confondre avec les relations temporaires, comme les catégories ad hoc (ex. « objets à sauver dans un incendie »), qui nécessitent un effort cognitif et ne sont pas consolidées de manière sémantique dans la mémoire (Lupyan et al., 2012). Les relations taxonomiques s'appuient sur des caractéristiques communes (ex. chien-animal, tasse-bol) (Collins & Quillian, 1969 ; Estes et al., 2011). Ces liens diffèrent des relations thématiques, intrinsèquement dissemblables et basées sur la complémentarité (Estes et al., 2011).

La notion de « lien d'association » a historiquement désigné des connexions linguistiques (ex. porte-manteau). Contrairement aux liens sémantiques, les associations peuvent être asymétriques et dépendent davantage de la fréquence de cooccurrence (Yee et al., 2009). Les classifications anciennes, telles que celles de Palermo & Jenkins (1964), regroupaient synonymes, antonymes, relations taxonomiques ou thématiques sous l'appellation générale de « lien d'association ».

L'appellation lien d'association a donc pu désigner dans certains cas des liens spécifiquement décrits comme distincts des liens sémantiques (McNamara, 1992; Palermo & Jenkins, 1964; Plaut, 1995; Thompson-Schill et al., 1998). Cependant, le lien d'association au sens de Postman et Keppel (1970, 2014) est la probabilité que l'évocation d'un premier mot en évoque un second (eg., porte-manteau). Cet effet s'explique par le fait que les deux mots sont souvent rencontrés à la suite l'un de l'autre dans le langage. Alors que la même appellation de lien d'association a parfois été utilisée pour désigner un type de lien sémantique (Krethlow et al., 2020; Sailor et al., 2009; Alario et al., 2000), ce qui limite la possibilité d'utiliser de manière conventionnelle cette terminologie.

Toutefois, en supposant le lien d'association comme distinct du lien sémantique, les deux peuvent soit se superposer, soit exister indépendamment l'un de l'autre. Ceci impliquerait que tous deux influencent le traitement de l'information, mais pas de manière équivalente. Des liens sémantiques thématiques auront un effet similaire sur le traitement de l'information, qu'ils s'accompagnent ou non de lien d'association. Cela signifie qu'un lien thématique n'aura pas plus d'effet s'il est également un lien d'association, par rapport à un autre lien thématique de même force (pour revue voir Estes et al., 2011). Si l'on désire distinguer un lien d'association d'un lien sémantique, une caractéristique particulière du lien d'association est qu'il n'est pas symétrique. Autrement dit, dans un lien sémantique, la présentation de l'un ou l'autre des termes active le même effet (« baleine-dauphin » ou « dauphin-baleine »), ce qui n'est pas le cas pour un lien d'association pur (Yee et al., 2009).

Ces liens d'associations avaient été catégorisés par Palermo and Jenkins (1964) selon des catégories que l'on retrouvera plus tard dans les classifications taxonomiques et thématiques. De cette manière, on retrouvait déjà dans leurs catégories d'association, les synonymes (accès – entrée), les antonymes (vide – plein), les catégories naturelles (brebis-chèvre), les catégories artificielles (table-chaise), les associations perceptuelles (pizza-sauce), les superordinations (chien-animal), les propriétés perceptives (canari-jaune), les propriétés fonctionnelles (balais-nettoyage), les relations de script (princesse-carrosse), les relations instrumentales (balais-sol), les associés phrasaux ordonnés (porte-manteau), les associés phrasaux inversés (manteau-porte) et les non-classifiables (Hutchison, 2003; Palermo & Jenkins, 1964). Ce déroulement montre que la notion de lien d'association a, en quelque sorte, précédé les classifications de liens thématiques ou taxonomiques à l'époque où l'opposition théorique se posait entre lien d'association ou lien sémantique, et que ce lien sémantique était limité à définir le partage

de caractéristiques.

En conclusion, utiliser une classification des liens taxonomiques et thématiques semble permettre à l'heure actuelle de classer pratiquement tous les cas de figure de relations sémantiques, y compris ceux qui auront précédemment été appelés lien d'association.

1.3 Les paramètres d'influence de l'amorçage

La présence d'un lien entre une amorce et une cible ne suffit pas à prédire l'EAS. Son amplitude peut être influencée par divers paramètres (Hutchison, 2013) dont notamment la modalité de présentation des items, la tâche demandée, le temps intermédiaire de présentation de l'amorce et de la cible (ou Stimulus Onset Asynchrony, SOA) (Brunel & Lavigne, 2009; Holderbaum et al., 2019), le type de relation sémantique de la paire, le nature directe ou médié de l'amorçage (Chwilla et al., 2000, Chwilla et Kolk, 2002, Hutchison, 2013, pour revue voir Brunel et Lavigne, 2009), et les qualités psycholinguistiques de l'amorce et de la cible (c'est-à-dire une qualité du mot qui influence son traitement cognitif). Parmi ces variables psycholinguistiques, se trouvent notamment la concrétude, la fréquence et le voisinage orthographique.

1.3.1 Le Stimulus Onset Asynchrony (SOA)

Le temps intermédiaire de présentation de l'amorce et de la cible (SOA) (Brunel & Lavigne, 2009; Holderbaum et al., 2019) influence les protocoles d'amorçages car la variation de son étendue donne lieu à différents effets observables. Lorsque les SOA ont une durée allant de 150 à 500 ms, les effets observés sont associés à des processus automatiques (Altarriba & Basnight-Brown, 2007; Becker, 1980; Neely, 1991b). Au-delà de 500 ms, les processus impliqués ne sont plus purement automatiques. Entrent alors en jeu la conscientisation de l'amorce qui donne lieu à des attentes. On parle alors expectancy-based priming theory (Becker, 1980). En effet, puisque après 500 ms, l'amorce et la cible ont été entièrement traités, il est possible d'établir un lien conscient entre les deux, ce qui signifie qu'un sens a été choisi, que d'autres ont été inhibés, et qu'une sélection a pris place dans le processus de récupération sémantique (Holderbaum et al., 2019).

Pour simuler l'activation de concepts sémantiques via l'amorçage, Brunel et Lavigne (2009) ont réalisé un modèle mathématique représentant le comportement

neuronal. Ce modèle simule des comportements excitateurs et inhibiteurs des neurones et confirme que les processus qui seront observés varient selon la longueur du SOA. Des processus rapides (≤ 200 ms) activent les éléments liés à l'item. Au-delà, apparaissent des processus plus lents, qui maintiennent cette activation dans le temps, ou encore des processus inhibiteurs, qui agissent sur d'autres éléments qui ne sont pas liés à l'item.

En termes de réactions comportementales, le modèle de Lavigne et Brunel (2009) permet de rendre compte de différences d'effets rapportées dans la littérature selon différents SOA. Lorsque le SOA est court (200 ms), les effets d'amorçages sont courts et transitoires. Les éléments liés sont rapidement activés, avec une régulation inhibitrice du niveau d'activation et cela se traduit par une facilitation de la réponse aux stimuli cibles associés. Lorsque le SOA est long (800 ms), les effets d'amorçage persistent et sont plus durables. Ils impliquent alors un prolongement de l'activation des éléments déjà activés et une activation plus tardive des éléments indirectement ou faiblement liés. Le modèle suggère que ces effets sont le résultat d'une activation globale croissante qui entraîne un retour inhibiteur lent. Ce retour inhibiteur intervient parce que le nombre de populations neuronales qui peuvent être activées simultanément est limité (Amit & Mongillo, 2003b). Dans leur modèle, cette inhibition n'est pas un phénomène contrôlé mais bien une forme de régulation automatique de l'activation. Enfin, le fait que certains effets ne sont observés qu'avec de longs SOA indique que les mécanismes qui les sous-tendent mettent plus de temps à se déclencher. La figure 1.3 présente les différentes contributions théoriques relatives aux processus impliqués lors de l'amorçage selon la longueur du SOA.

1.3.2 La concrétude

La concrétude désigne le degré selon lequel les mots se réfèrent à des personnes, des endroits et des choses qui peuvent être perçus de manière sensorielle (vus, entendus, touchés, sentis ou goûtés). Une représentation concrète sera traitée avec plus de rapidité et de précision qu'une représentation abstraite (Binder et al., 2005 ; Vergallito et al., 2020), par exemple lors de tâches de décision lexicale (Adorni & Proverbio, 2012 ; Binder et al., 2005 ; Papagno et al., 2009). L'effet de la concrétude peut être constaté lors de tâches cognitives impliquant des mots ou des images. Une étude de Del Maschio et al. (2021) a montré que l'effet de cette variable était corrélé entre les tâches dans lesquelles les mots sont utilisés en contexte ou de manière isolée. Bien qu'elle soit basée sur l'ensemble des percep-

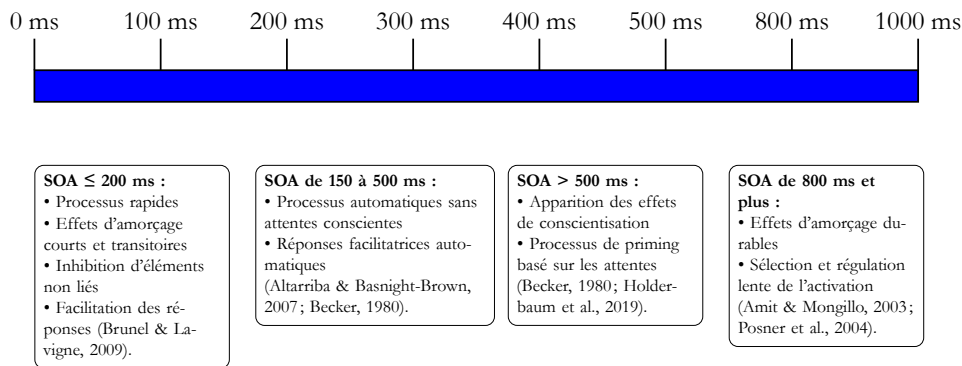


Figure 1.3 – Illustration des effets des SOA sur les processus cognitifs.

Note : Les encarts représentent les postulats proposés par divers auteurs selon le moment du processus.

tion sensorielles d'un concepts, la concrétude, qui est multisensorielle, est fortement corrélée à l'imageabilité, qui est unisensorielle (Paivio et al., 1968). L'imageabilité désigne la facilité avec laquelle il est possible de former une image mentale associée à un mot (Bonin et al., 2018; Miceli et al., 2021).

En termes de correspondances neuroanatomiques, Adorni et Proverbio (2012) ont pu montrer que (en contraste avec les mots abstraits) le traitement de mots concrets activait les aires visuelles (BA 18 et 19), entre 0 et 365 ms. Ce résultat s'inscrit dans la lignée de recherches en neuroimagerie qui avaient précédemment montré l'activation de la voie visuelle ventrale lors du traitement d'attributs visuels, comme discuté par Adorni and Proverbio (2012). Ces mêmes auteurs ont montré, dans le cas des mots abstraits, une activation plus prononcée des régions temporales et préfrontales situées entre 370 et 560 ms, qu'ils relient à une plus grande implication de processus de récupération sémantique pour ces derniers. Adorni et Proverbio (2012) concluent que l'activation de tous les mots, qu'ils soient concrets ou abstraits, implique les parties ventrales et latérales du lobe temporal, mais que les mots abstraits impliquent également les parties plus antérieures du cerveau, y compris le cortex préfrontal. Ce partage des mêmes circuits cérébraux pour l'activation des mots concrets et abstraits a été confirmé par Del Maschio et al. (2021) qui ont mis en exergue que les deux types de concepts mobilisaient les circuits temporo-fronto-pariétaux, pourtant plus historiquement identifiés comme propres au traitement des objets et l'environnement direct (donc concrets).

L'effet de concrétude est robuste et ne subit pas l'effet du vieillissement cognitif (Paivio, 1991 ; Roxbury et al., 2016). Cependant, il peut s'inverser dans certaines situations cliniques, comme l'ont montré Bonner et al. (2009). Ceux-ci ont montré que des patients souffrant d'aphasie primaire progressive à variant sémantique éprouvaient plus de difficultés lors de la compréhension de mots concrets par rapport à des mots abstraits. Les auteurs associent cette modification du comportement à l'atrophie du lobe temporal antérieur droit. Cet effet de concrétude inverse dans l'aphasie primaire progressive à variant sémantique est également attestée par Macoir (2009) qui montre une atteinte plus marquée pour les concrets et la justifie par la perte des connaissances visuo-perceptives. Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé cet effet, notamment Jefferies et al. (2009) pour qui c'est l'ancrage émotionnel qui confère davantage d'ancrage pour les mots abstraits.

1.3.3 La fréquence

La fréquence est également une variable psycholinguistique essentielle, déterminée par le nombre d'occurrences d'un mot dans un corpus (par exemple les livres ou les films) et prédictive de la rapidité à traiter ce mot (Solomon & Howes, 1951). En effet, les mots de haute fréquence sont traités de manière plus précise et plus rapide que les mots de basse fréquence, tant en compréhension qu'en production (Baayen et al., 2006 ; Balota et al., 2004 ; Yap & Balota, 2009). Cet effet de la fréquence est observé dans plusieurs tâches verbales et sémantiques telles que la prononciation (Balota & Chumbley, 1985 ; Forster & Chambers, 1973), la catégorisation (Andrews & Heathcote, 2001) et la décision lexicale. Concernant cette dernière tâche, une revue systématique de la littérature par Ferrand et al. (2018) a montré que la fréquence était la variable la plus prédictive lors de tâches de décision lexicale visuelles.

Cependant, lors de tâches de décision lexicale avec amorçage (comme celle qui sera décrite dans la partie méthodologique), l'effet de la fréquence doit être considéré de manière inverse. En effet, si les mots de haute fréquence sont prédictifs de réponses plus rapides en décision lexicale, au contraire (et de manière logique), ce sont les mots-cible de basse fréquence qui donneront lieu à un effet d'amorçage plus important (Becker & Killion, 1977 ; Borowsky & Besner, 1993 ; Plaut & Booth, 2000), en particulier chez les participants ayant moins d'années d'éducation formelle (Yap et al., 2016). Plus concrètement, si un mot est peu fréquent il est moins activé et l'effet d'un amorçage sera alors plus visible que pour un mot de haute fréquence dont l'activation est, en soi, déjà plus importante.

1.3.4 Le voisinage orthographique

Le voisinage orthographique désigne l'ensemble des mots qui peuvent être formés en ne changeant qu'une lettre à un mot d'origine (CŒUR – SŒUR) (Coltheart et al., 1977). Sa taille influence le traitement cognitif du mot, mais le sens de cet effet ne fait pas consensus (Huntsman & Lima, 2002). Plusieurs auteurs proposent un effet facilitateur de la taille du voisinage orthographique lors de tâches d'identification de mots (Luce, 1986) et de dénomination (Gunther & Greese, 1985; Laxon et al., 1988; Scheerer, 1987). La taille du voisinage orthographique peut jouer un rôle facilitateur dans le processus de reconnaissance des mots (voir Huntsman et Lima, 2002).

Snodgrass et Mintzer (1993) ont par contre rapporté un effet inhibiteur du voisinage orthographique dans des tâches d'identification de mots. La logique sous-tendant un effet facilitateur du voisinage orthographique est celle des activations multiples. En effet, plus le voisinage orthographique est important, plus cela créera d'activations simultanées de concepts dont le cumul se traduira par un effet facilitateur (Andrews, 1989, 1992, 1997). Selon la même logique, cet effet peut s'accompagner d'un effet inhibiteur du voisin orthographique plus fréquent (maison) sur un mot d'origine moins fréquent (saison) (Huntsman & Lima, 2002; Snodgrass & Mintzer, 1993). Ce qui signifie que l'existence d'un voisin orthographique très fréquent peu ralentir le traitement du mot d'origine par inhibition.

Résumé du Chapitre 1

Ce premier chapitre présente les fondamentaux de la mémoire sémantique, une composante de la mémoire à long terme qui permet la récupération décontextualisée des concepts. Le cheminement historique ayant conduit aux modèles théoriques décrivant la structure de cette mémoire est développé, avec un focus sur les modèles de réseaux associatifs, les modèles basés sur les caractéristiques et les modèles de connaissances distribuées. Le modèle de Collins et Loftus (1975) est abordé en détail. Ce modèle propose une organisation en réseau, où l'activation d'un nœud entraîne une diffusion automatique vers les nœuds voisins, stimulant ainsi la propagation du sens dans différents contextes. L'importance des liens entre les nœuds y est mise en avant, car ils permettent la diffusion de l'activation, observée dans des paradigmes d'amorçage. Dans ces paradigmes, lorsque deux items, tels que chat et chien, sont présentés ensemble ou successivement, l'activation du premier influence le traitement du second, générant un effet d'amorçage sémantique.

Les théories sur les types de liens – sémantiques et associatifs, taxonomiques et thématiques – sont également examinées, ainsi que le rôle des modèles HAL (Hyperespaces Analogues de Langage) et LSA (Latent Semantic Analysis). Ces modèles, basés sur la cooccurrence de mots dans de grands corpus de texte, mettent en évidence des forces de liens sémantiques cohérentes avec les notions de distance et de relation sémantique du modèle de Collins et Loftus. Malgré certaines limites, ces modèles prédisent correctement les effets d'amorçage sémantique.

Plusieurs variables influençant l'effet d'amorçage sémantique sont décrites, comme la durée de présentation des stimuli (SOA), la fréquence des mots, le nombre de voisins orthographiques et la concrétude des termes.

En résumé, ce chapitre met en lumière les éléments clés pour mesurer l'activation sémantique, notamment dans les tâches d'amorçage.

Chapitre 2 : Sémantique exécutive et ambiguïté sémantique

Pour qu'il y ait récupération sémantique, deux processus cognitifs sont indispensables, l'activation de la représentation sémantique et l'accès à cette représentation (Laisney et al., 2011 ; Moss et al., 2005 ; Neely, 1977 ; Nozari, 2019 ; Warrington & Shallice, 1979). Le chapitre un a exposé les bases théoriques de l'activation des représentations en mémoire sémantique. Outre ces processus automatiques, des étapes supplémentaires définissent l'accès sémantique, une notion distincte de l'activation (Warrington & Shallice, 1979 ; Mirman & Britt, 2014). Un déficit d'accès peut bloquer la récupération malgré une activation intacte. Cette dissociation, observée dans des études sur les déficits d'accès et d'activation, est particulièrement marquée dans l'aphasie primaire progressive et la MA (Jefferies & Lambon Ralph, 2006 ; Laisney et al., 2011 ; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016a).

Le concept de déficit d'accès reste flou, désignant une catégorie générale de phénomènes fonctionnels plutôt qu'un processus cognitif clairement défini (Mirman & Britt, 2014). Ces observations s'appuient notamment sur des comparaisons entre les difficultés sémantiques chez des patients atteints d'aphasie post-AVC et ceux souffrant d'aphasie primaire progressive à variant sémantique, caractérisée par un déficit marqué du stock de connaissances sémantiques (Jefferies & Lambon Ralph, 2006). Les caractéristiques typiques d'un déficit d'accès incluent : l'absence d'amélioration avec des indices phonologiques, des latences prolongées, une sensibilité accrue au nombre de compétiteurs, une réduction de l'effet facilitateur de la fréquence, et une corrélation entre performances sémantiques et tâches exécutives générales (voir Mirman & Britt, 2014). Bien que la distinction entre déficits d'accès et d'activation soit controversée, notamment depuis sa remise en question par Rapp and Caramazza (1993), ce travail adopte le postulat soutenant son existence. La question qui se pose est de savoir quelles composantes cognitives sous-tendent ce déficit d'accès. Dans leur revue, Mirman et Britt

(2014) avancent plusieurs hypothèses, notamment celle d'une période réfractaire anormalement longue (une baisse d'activité suivant l'activation neuronale), qui affaiblirait le contrôle sémantique, ou encore celle d'une accumulation excessive d'activation sémantique, pouvant engendrer des interférences et nécessiter de l'inhibition. Ils évoquent également les travaux portant sur la sélection compétitive et la récupération sémantique contrôlée.

La récupération d'une connaissance sémantique implique plusieurs étapes exécutives, qui varient en importance selon le caractère dynamique du processus. Par « processus dynamique », il faut comprendre que la récupération sémantique ne fonctionne pas comme un mécanisme linéaire où chaque concept aurait un ratio d'activation fixe et des voisins sémantiques activés de manière invariable. La quantité d'inhibition et de sélection requise n'est pas une conséquence rigide et prédéterminée du concept activé. Pour un même concept, les caractéristiques activées peuvent varier selon la tâche ou les facteurs contextuels (Novick et al., 2009). Par conséquent, la demande d'inhibition et de sélection qui seront nécessaires peut varier pour un même concept. Cette dynamique est particulièrement cruciale dans les contextes ambigus.

La sélection ne se limite pas à résoudre les conflits entre activations concurrentes. Comme cela sera détaillé ultérieurement, elle fonctionne en tandem avec un processus de récupération sémantique contrôlée. Ces deux mécanismes reposent sur un réseau cérébral centré autour du cortex préfrontal (Badre et al., 2005 ; Badre & Wagner, 2002 ; Novick et al., 2009 ; Renoult et al., 2019).

La distinction entre ces processus de sélection et de récupération contrôlée a émergé des travaux de plusieurs chercheurs (Badre et al., 2005 ; Badre & Wagner, 2002 ; Moss et al., 2005 ; Poldrack et al., 1999 ; Thompson-Schill et al., 1998 ; Wagner, 2002 ; Wagner et al., 2001) qui visaient principalement à comprendre l'implication des zones préfrontales dans la récupération en mémoire à long terme. Ces recherches ont particulièrement mis en lumière le rôle du cortex préfrontal ventrolatéral (CPFVL) (Badre et al., 2005 ; Badre & Wagner, 2002 ; Moss et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 1998) et celui du cortex préfrontal inférieur gauche, que ce soit dans sa partie antérieure (BA 45/47) ou postérieure, via le gyrus frontal inférieur gauche (BA 44/BA 6) (Moss et al., 2005 ; Wagner, 2002 ; Wagner et al., 2001).

Ces travaux ont ouvert un vaste champ de recherche, mettant en évidence que des lésions frontales peuvent altérer la récupération en mémoire sémantique en perturbant les mécanismes de la sémantique exécutive (voir Thompson-Schill et al.,

1997, 1998, 1999, 2005, pour une discussion). Bien que de nombreuses équipes aient débattu du lien entre ces régions cérébrales et les deux processus impliqués, cet aspect ne sera pas abordé en détail ici. L'accent sera plutôt mis sur l'intérêt d'examiner ces processus de manière dissociée au moyen de tâches comportementales.

Afin de poursuivre cette analyse, les trois processus fondamentaux de la récupération sémantique, l'inhibition, la sélection et la récupération contrôlée sont détaillés ci-après.

2.1 L'inhibition sémantique

Le processus d'inhibition sémantique (Brown, 1979 ; Burgess, 1997 ; Copland et al., 2007 ; Raucher-Chéné et al., 2018 ; Simpson & Burgess, 1985) joue un rôle central dans la récupération des concepts en mémoire. Ce mécanisme contribue à réguler les activations sémantiques concurrentes en bloquant celles qui sont non pertinentes, permettant ainsi un accès plus efficace à la cible souhaitée.

L'idée d'inhibition dans un cadre lexico-sémantique trouve son origine dans les travaux de MacKay (1970) sur l'inhibition réciproque, un principe selon lequel l'activation d'un phonème inhibe simultanément des alternatives concurrentes, réduisant ainsi les risques de confusion et d'erreurs lors de la production orale. Ce concept décrit comment des mouvements articulatoires concurrents interagissent par inhibition mutuelle, empêchant ainsi la production de sons intermédiaires entre des phonèmes similaires. Bien que MacKay se soit principalement concentré sur les mécanismes moteurs de la parole, ce principe a ensuite inspiré des approches sémantiques, où l'inhibition ne s'applique plus aux réponses motrices, mais aux activations cognitives concurrentes dans le traitement lexical et sémantique.

La notion d'inhibition sémantique a été étudiée dans le cadre de l'amorçage lexical et cognitif. Alors que l'amorçage sémantique facilite la récupération en activant des concepts reliés, une inhibition peut survenir lorsque plusieurs concepts activés entrent en compétition, entravant ainsi l'accès direct à la cible (Neely, 1977 ; Anderson, 1983).

Dans les modèles connexionnistes du langage, notamment le modèle d'activation interactive (McClelland & Rumelhart, 1981) et les modèles de production du langage (Dell & O'Seaghdha, 1994), un équilibre dynamique entre activation et inhibition est décrit. Ces modèles postulent que les unités de représentation lexi-

cales envoient des signaux inhibiteurs aux unités concurrentes afin de réguler la sélection de la réponse la plus appropriée. Dell et O'Seaghdha (1994) soulignent que cette inhibition compétitive opère à un niveau local, où des unités lexicales activées entravent les unités alternatives, réduisant ainsi les erreurs de sélection lexicale.

Grossberg & Schmajuk (1987), ainsi que McClelland (1991, 2006), ont approfondi ces phénomènes en intégrant des mécanismes d'inhibition réciproque et d'auto-régulation dans les réseaux neuronaux. Mirman et Britt (2013) ont proposé que l'inhibition sémantique pourrait être liée à un phénomène de dépression synaptique, où une activation répétée d'un concept entraîne une diminution temporaire de son accessibilité, modulant ainsi la dynamique de l'accès lexical et réduisant les interférences en mémoire.

Dans une étude sur le traitement des mots ambigus, Simpson and Burgess (1985) établissent le lien entre les notions d'inhibition sémantique et de sélection sémantique. Leur recherche explore les modèles d'activation de l'ambiguïté (soit à accès ordonné, soit dépendant du contexte) en montrant que l'inhibition intervient après un accès lexical initial où plusieurs activations sémantiques coexistent. Dans ce processus, les significations non pertinentes sont inhibées pour converger vers l'interprétation contextuellement appropriée. Par exemple, lors du traitement du mot ambigu anglais *bank* (banque), les significations liées à l'institution financière et à la berge d'une rivière sont initialement activées, mais le contexte linguistique permet d'inhiber la signification non pertinente.

Enfin, l'inhibition sémantique sous-tend certains effets psycholinguistiques comme l'effet de voisinage orthographique. Ce dernier postule que l'activation d'un mot avec des voisins orthographiques, comme *chat* (avec *chas*, *chut*), entraîne une inhibition causée par les voisins activés, ralentissant ainsi son traitement (Huntsman & Lima, 2002; Snodgrass & Mintzer, 1993).

Plus tard, Copland et al. (2007) ont étudié les corrélats neuroanatomiques d'une inhibition dans un contexte sémantique à l'aide de tâches d'amorçage utilisant des mots ambigus. Ils ont montré que l'effet de facilitation sémantique était associé à une activité réduite dans le cortex temporal médian (impliqué dans l'activation sémantique), tandis que l'effet d'inhibition était lié à une activité modifiée des régions préfrontales inférieures gauches. Ces régions, notamment le cortex préfrontal ventral et dorsal, avaient déjà été identifiées comme jouant un rôle dans le contrôle sémantique post-lexical. Toutefois, à noter que Copland et al. (2007) ne désignent pas explicitement le phénomène observé comme de l'inhibition sé-

mantique, préférant nommer le processus la suppression de l'ambiguïté, ou désambiguïtation.

La suppression de l'ambiguïté lexicale, déjà décrite par Lucas (1987) et Simpson & Burgess (1985), correspond au phénomène par lequel la signification subordonnée ou moins fréquente d'un mot ambigu est inhibée lors du traitement linguistique (Lucas, 1987; Simpson & Burgess, 1985). Par exemple, dans une phrase comme "Il a trouvé une pièce au sol", la signification contextuellement dominante sera celle de "monnaie", et la signification liée à une salle ou une œuvre théâtrale sera inhibée grâce aux mécanismes de contrôle sémantique.

2.2 La sélection

La sélection, comme processus exécutif impliqué dans la récupération sémantique, a été surtout popularisée avec les travaux de Thompson-Schill et al. (1997, 1998, 1999) pour être ensuite reprise par d'autres auteurs (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Hoffman et al., 2018; Moss et al., 2005; Thompson-Schill et al., 1998).

La première définition de cette sélection décrivait un processus intervenant lors de l'activation de connaissances sémantiques alternatives, se trouvant en compétition (Thompson-Schill et al., 1997). Pour tester l'amplitude de la demande de sélection de manière expérimentale, les auteurs avaient créé deux groupes de mots sur base d'une tâche de génération d'un verbe en réponse à un mot. Selon que les verbes générés avaient, par rapport à l'ensemble des réponses, un ratio d'apparition haut ou bas, ceux-ci ont ensuite été répartis en deux corpus, l'un de mots « haute demande de sélection » et l'autre de mots à « basse demande de sélection ». Cette tâche, proposée à des patients souffrant de lésions frontales focales, a pu montrer que la présence de ces lésions entravait leur capacité à traiter les mots à « haute demande de sélection ». Thompson Schill et al. (1997, 1998, 1999) distinguent alors deux situations comportementales selon qu'il soit nécessaire de sélectionner de l'information pertinente parmi différentes options et catégories sémantiques (qui implique selon eux le cortex préfrontal inférieur), ou que la réalisation d'une récupération sémantique plus directe et moins compétitive soit suffisante, sans requérir de sélection parmi des alternatives (et qui n'implique pas le cortex préfrontal inférieur).

Un design permettant d'augmenter la demande de sélection est alors reproduit lors de plusieurs études avec des tâches d'association sémantique entre un mot-

indice et un mot-cible (qui est lui, présenté avec un mot-distracteur) (Badre et al., 2005 ; Badre & Wagner, 2002 ; Hoffman et al., 2009, Moss et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 1997, 1998, 1999). Dans la condition de « haute sélection », la consigne d'association est basée sur une dimension sémantique unique et caractéristique (la taille, la couleur, ...), ce qui pousse le participant à sélectionner cette dimension parmi d'autres caractéristiques sémantiques concurrentes. Dans la condition de « basse sélection » la consigne était de réaliser une association selon la similarité globale, ce qui permettait aux participants de réaliser le rapprochement sur base de plusieurs caractéristiques sémantiques (par exemple : « tique » et « puce » ont de nombreuses caractéristiques communes permettant de juger de leur similarité globale). Une seconde manipulation expérimentale amplifiant le recours à cette même sélection a aussi été proposée, qui consistait à augmenter le nombre d'items supplémentaires (distracteurs), ce qui active plus de connaissances concurrentes. Enfin, une troisième amplification de la demande de sélection était de proposer, parmi les distracteurs, un item ayant un lien sémantique clair avec l'indice, mais ne pouvant être choisi car il ne répondait pas à la consigne.

Pour prendre un exemple concret de ces manipulations, imaginons une tâche d'association sur la caractéristique « couleur » pour laquelle l'indice sera « coccinelle » et la cible « pivoine », qui sera accompagnée des distracteurs « tasse », « scarabée » et « livre ». Cette tâche implique 3 conditions qui la rendent très demandeuse en sélection ; (1) lors de l'activation de « coccinelle » et « pivoine », la couleur doit être sélectionnée pour chaque item, (2) la présence de trois items non pertinents active de plus nombreuses caractéristiques parmi lesquelles cette sélection doit s'opérer, (3) la présence de l'item « scarabée » lié sémantiquement à l'indice génère une activation renforcée, qui incrémente la force de sélection nécessaire pour écarter ce distracteur inadéquat et sélectionner la réponse correcte, dans ce cas « pivoine ».

2.3 La récupération sémantique contrôlée

La récupération contrôlée des connaissances sémantiques désigne un processus, soutenu par le CPFVL, qui intervient lorsque les mécanismes automatiques d'activation sémantique ne suffisent pas à récupérer une information pertinente (Badre et al., 2005 ; Badre & Wagner, 2002 ; Moss et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 1998). Cette notion de récupération contrôlée (controlled retrieval) en mémoire sémantique a été introduite par contraste avec la récupération immédiate ou automatique (immediate retrieval), décrite par Pijpers-Kooiman et al. (1995) et van

Loon-Vervoorn & Willemsen (1989). Ces auteurs soulignent que la récupération contrôlée exige un effort cognitif, contrairement à la récupération automatique. Pijpers-Kooiman et al. (1995) définissent ce processus comme une stratégie mobilisée lorsque la réponse adéquate n'est pas activée automatiquement.

Par la suite, plusieurs chercheurs ont approfondi cette notion de contrôle cognitif nécessaire à la récupération sémantique (Gabrieli et al., 1998 ; Poldrack et al., 1999 ; Wagner et al., 2001). Wagner et al. (2001) ont été les premiers à la manipuler expérimentalement, dans une étude démontrant l'implication du CPFVL. Ils définissent la récupération contrôlée comme un processus requis dans les situations où l'association sémantique pré-expérimentale ne suffit pas à activer la connaissance pertinente pour une tâche donnée. Par exemple, dans une association sémantique faible comme bougie – halo (via le médiateur flamme), l'activation automatique pourrait ne pas suffire, nécessitant un guidage top-down contrôlé pour accéder au lien pertinent.

Cette récupération contrôlée a été distinguée du processus de sélection. Thompson-Schill et al. (1997, 1998, 1999) avaient classé les items de leurs tâches selon qu'ils reposaient sur une activation sémantique directe et non compétitive, ou qu'ils nécessitaient un effort de sélection. Par rapport à ce matériel, Wagner et al. (2001) ont argumenté que certains items demandaient non pas de la sélection, mais une récupération contrôlée.

Ils ont alors modifié la tâche originale en ajoutant une condition spécifique où l'association reposait sur un sens global. Par exemple, une association forte comme bougie – flamme contraste avec une association faible comme bougie – halo. Leurs résultats ont montré que cette manipulation influençait à la fois la justesse et la rapidité des réponses, tout en activant spécifiquement le CPFVL gauche (BA 45), distinct de l'activation observée lors des tâches nécessitant de la sélection sémantique.

Des travaux ultérieurs ont confirmé ces résultats. Chou et al. (2009), utilisant une version chinoise de la tâche, ont observé des activations distinctes selon la force des liens sémantiques. Lors du traitement de paires faiblement associées, ils ont constaté des activations dans le CPFVL antérieur (BA 47) pour la sélection sémantique, et dans le CPFVL médian (BA 45) pour la récupération contrôlée. Glaser et al. (2013) ont étendu ces observations avec une tâche de compréhension de phrases comportant des interférences sémantiques et syntaxiques. Le CPFVL médian (BA 45) s'est révélé sensible aux deux types d'interférences, tandis que le CPFVL antérieur (BA 47) répondait uniquement à l'interférence sémantique,

renforçant l'idée d'une spécialisation pour la récupération contrôlée. Davey et al. (2016) ont examiné ces processus à travers des tâches d'association différenciant les consignes selon qu'elles reposaient sur un sens global, un appariement basé sur la taille, ou une caractéristique spécifique. Par exemple, tigre et ballon de basket pouvaient être associés sur une caractéristique partagée (couleur orange et noire), ou clé et tournevis sur une action commune (tourner). Leurs résultats en IRMf ont montré une activation dans la partie antérieure du CPFVL et dans le gyrus temporal moyen, soutenant leur rôle dans la récupération contrôlée. Whitney et al. (2012) ont obtenu des résultats similaires, mais ont également impliqué le sillon interpariétal dans les processus de sélection (sémantique et non sémantique). Ils ont lié la récupération contrôlée au CPFVL (BA 45 et BA 47) et au gyrus temporal moyen postérieur gauche (BA 21). Enfin, Gold and Buckner (2002) ont exploré la récupération contrôlée dans une tâche de décision phonologique. En utilisant un paradigme son-visuel, ils ont observé une activation du CPF inférieur gauche similaire à celle rapportée par Wagner et al. (2001), particulièrement lors du traitement de non-mots. Ces résultats suggèrent que face à des stimuli sans sens clair, les participants mobilisent un effort contrôlé pour vérifier une correspondance, impliquant la récupération contrôlée.

En définitive, Badre et al. (2005), Bunge et al. (2005) et Wagner et al. (2001) ont montré que la récupération contrôlée et la sélection peuvent être manipulées séparément, sans pour autant postuler leur indépendance totale. Ils envisagent qu'un facteur commun, tel qu'un biais lié à la concurrence entre éléments activés automatiquement, à des liens sémantiques faibles ou à la présence de distracteurs, pourrait influencer ces deux processus (Badre et al., 2005).

Pour explorer ces mécanismes et leurs bases neuroanatomiques, Badre et al. (2005) ont utilisé une tâche d'association en IRMf, manipulant quatre variables : (1) la spécificité du jugement (global ou basé sur une caractéristique), (2) la force du lien sémantique (fort ou faible), (3) le nombre de cibles possibles (2 ou 4), et (4) la présence d'un distracteur compétitif ou non. Les résultats montrent que les jugements basés sur des caractéristiques spécifiques, des liens sémantiques faibles, quatre choix et un distracteur compétitif entraînent une augmentation des temps de réponse et des erreurs. Une analyse factorielle distingue deux composantes principales : la sélection, associée à la manipulation du distracteur compétitif, à la spécificité du jugement et à la force du lien sémantique, et la non-sélection, corrélée uniquement à la spécificité du jugement et à la force du lien sémantique.

2.4 Traitement de l'ambiguïté sémantique

Le traitement des mots ambigus soulève plusieurs défis en matière de traitement sémantique, car cela implique que plusieurs représentations sémantiques partagent une même étiquette lexicale (par exemple, le mot *fil* peut désigner un enfant ou des éléments de couture). Il n'est donc pas surprenant que la question de l'accès au sens des mots ambigus ait d'abord été abordée dans le cadre des modèles de traitement lexical (Lucas, 1999; Tessier & Reinwein, 2006), cependant, il est pertinent de questionner l'implication de ces modèles dans le cadre de la sémantique exécutive.

Plusieurs modèles expliquent l'accès aux divers sens d'un mot ambigu. Le modèle d'accès sélectif (Martin et al., 1999; Paul et al., 1992; Schvaneveldt et al., 1976) propose que seul le sens pertinent d'un mot ambigu soit activé en fonction du contexte et que si un autre sens doit être mobilisé, cela nécessiterait une récupération sémantique contrôlée. En revanche, le modèle d'accès multiple (Lucas, 1999; Seidenberg et al., 1982; Swinney, 1979; Tanenhaus et al., 1979) postule que tous les sens sont activés simultanément, indépendamment du contexte ou de la fréquence d'usage, impliquant un processus de sélection parmi les compétiteurs. Onifer & Swinney (1981) ont proposé un modèle d'accès exhaustif, en répliquant et affinant les résultats de Swinney (1979). Avec ce modèle d'accès exhaustif, il postulent que tous les sens d'un mot ambigu sont activés immédiatement, indépendamment du contexte, et que cette activation est de courte durée. Enfin, le modèle d'accès ordonné (Forster & Bednall, 1976; Hogaboam & Perfetti, 1975) propose une activation hiérarchique des sens, selon leur fréquence relative, nécessitant à la fois récupération contrôlée et sélection.

Intégrant ces différentes perspectives, le modèle d'accès réordonné (*reordered access model*) (Duffy et al., 1988; Rodd et al., 2002; Rodd, 2020; Simpson & Burgess, 1985) suggère que le traitement des mots ambigus est influencé à la fois par le contexte et par la fréquence des acceptions. Leurs expériences d'amorçage ont montré que, en l'absence de contexte, cette fréquence d'acceptions guide l'activation initiale des sens. Cependant, lorsque le contexte oriente vers un sens subordonné, une sélection devient nécessaire pour accéder à cette signification moins fréquente. En résumé, ce modèle propose que, sans contexte précis, la fréquence des acceptions détermine l'activation prioritaire, tandis que le traitement des sens subordonnés exige une phase de sélection guidée par le contexte.

Rodd et al. (2002) ont approfondi cette question à travers des tâches de décision

lexicale, identifiant deux effets opposés. D'une part, un avantage de l'ambiguïté, où les mots ambigus sont reconnus plus rapidement que les mots monosémiques, phénomène attribué à des entrées lexicales multiples facilitant la diffusion de l'activation sémantique (Jastrzembski, 1981 ; Rubenstein et al., 1970). D'autre part, un désavantage de l'ambiguïté, observé dans des tâches nécessitant une désambiguïsation contextuelle, où le traitement de mots ambigus devient plus coûteux (pour revue voir Borowsky et Masson, 1996).

Kellas et al. (1988) attribuent l'avantage de l'ambiguïté à une richesse sémantique accrue, chaque sens contribuant à une reconnaissance plus rapide en l'absence de contexte. Cet avantage de l'ambiguïté, expliqué par le fait qu'un mot ambigu est plus riche sémantiquement, c'est à dire relié à de nombreux traits, amène Rodd et al. (2002) à le comparer à l'avantage de la concrétude, proposé par Plaut and Shallice (1993).

En testant des mots ambigus, monosémiques et des pseudo-mots dans des tâches de décision lexicale, Kellas et al. (1988) avaient en effet observé un effet facilitateur de la multiplication des sens sur la vitesse de reconnaissance. Ce phénomène s'expliquerait par un modèle où chaque sens d'un mot ambigu est associé à une entrée distincte dans le réseau sémantique, favorisant ainsi un traitement plus rapide, en particulier pour les sens dominants (Jastrzembski, 1981 ; Masson & Freedman, 1985). Ces auteurs suggèrent que les nœuds sémantiques liés à un mot ambigu agissent indépendamment, sans s'inhiber mutuellement, tout en supplantant les entrées concurrentes. Cet avantage ne se manifesterait que dans les situations ne requérant pas d'intégrer l'un des sens de la représentation sémantique dans un contexte cohérent (comme une phrase) et ne nécessitant donc pas le processus de dissipation de l'ambiguïté (Rayner, 1998).

D'autres études (Humphreys & Lambon Ralph, 2017 ; Rodd et al., 2005 ; Whitney et al., 2011) montrent, au contraire, que le traitement des mots ambigus demande plus d'effort sémantique que celui des mots monosémiques. Enfin, Rodd et al. (2005) ont identifié une activation accrue du cortex temporal inférieur postérieur (activation sémantique) et du gyrus frontal inférieur (sélection sémantique) lors de l'écoute de phrases ambiguës. D'autres recherches (Gennari et al., 2007 ; Whitney et al., 2011) ont également relié l'activation du gyrus frontal inférieur à la récupération de caractéristiques moins saillantes ou du sens subordonné des mots ambigus.

Copland et al. (2007) ont utilisé une tâche de décision lexicale avec des mots ambigus (right), liés à des cibles correspondant soit à leur sens dominant (correct),

soit à leur sens subordonné (right hand). En IRMf, ils ont observé que les paires basées sur le sens dominant entraînaient une activité réduite dans le cortex temporal médian, tandis que le traitement des sens subordonnés impliquait des régions préfrontales inférieures gauches, déjà connues pour intégrer les significations sémantiques complexes (McDermott et al., 2003). Ces auteurs suggèrent que leurs résultats reflètent des mécanismes de suppression de l'ambiguïté lexicale, telle que définie par Lucas (1987) et Simpson and Burgess (1985). Une étude similaire en français (Labalestra, 2018) a montré une modification de l'effet d'amorçage et de l'inhibition sémantique chez des patients atteints de troubles bipolaires.

Nous ne connaissons pas, à ce jour, de recherches ayant utilisé des termes ambigus pour mesurer de manière différentielle la sélection ou la récupération contrôlée.

Résumé du Chapitre 2

Dans le chapitre 2, trois processus clés de la sémantique exécutive ont été décrits : l'inhibition sémantique, la sélection et la récupération sémantique contrôlée.

L'inhibition sémantique joue un rôle essentiel dans la régulation des activations lexicales et sémantiques concurrentes. Ce mécanisme permet de bloquer les significations non pertinentes, facilitant ainsi l'accès au sens approprié dans un contexte donné. Il intervient lors de la désambiguïsation lexicale, où plusieurs sens d'un mot sont initialement activés avant qu'une sélection contextuelle ne s'opère.

La sélection implique de choisir une information pertinente parmi des options concurrentes, et la récupération contrôlée intervient lorsque l'activation automatique ne suffit pas, nécessitant une stratégie pour accéder à l'information pertinente.

Une succession d'études concernant la sélection et la récupération contrôlée sont présentées pour leur contribution à la définition des processus. Des études utilisant des designs expérimentaux d'association pour mesurer séparément la récupération et la sélection sémantique y sont décrites. Ces tâches, basées sur des règles de correspondance de sens global ou de correspondance selon une caractéristique commune, permettent d'augmenter soit la demande de sélection sémantique (type de consigne, nombre d'items dans le choix, présence d'un distracteur sémantique), soit celle de récupération contrôlée (en manipulant la force du lien dans une association sur sens global).

Ce chapitre explore également le traitement des mots ambigus à travers divers modèles cognitifs et données expérimentales. Il examine comment ces mots, porteurs de multiples sens, activent des processus sémantiques distincts selon le contexte. Les modèles qui y définissent l'accès comme sélectif, multiple, exhaustif, ordonné ou encore réordonné, y sont discutés, mettant en évidence les rôles du contexte, de la fréquence des sens et des mécanismes d'inhibition.

Les implications de ces recherches pour la compréhension des mots ambigus dans les tâches d'amorçage et de désambiguïsation sont abordées. Ce chapitre montre qu'actuellement cette ambiguïté n'a pas été utilisée pour mesurer distinctement la récupération contrôlée et la sélection en mémoire sémantique.

Chapitre 3 : Vieillesse, dépression, maladie d'Alzheimer et processus sémantiques

Le présent chapitre évoque la manière dont le vieillissement, la dépression dans le vieillissement et la MA affectent la mémoire sémantique.

Il présente les modifications complexes que l'âge apporte à son fonctionnement et comment le réseau sémantique continue de se diversifier au fil du temps alors que son organisation change. Les concepts deviennent plus isolés et les connexions entre eux s'allongent, rendant l'accès à ces connaissances plus difficile. Cela amène les personnes âgées à être plus lentes lorsqu'il s'agit de récupérer ces informations et à rencontrer des difficultés pour récupérer rapidement le nom des certains concepts moins familiers.

Ce chapitre développe également la manière dont la dépression, lorsqu'elle s'ajoute à ce vieillissement, vient aggraver le phénomène. En touchant spécifiquement les processus exécutifs, elle affecte l'accès aux informations sémantiques. Cela conduit à des difficultés supplémentaires, et une personne déprimée sera plus en difficulté pour gérer des activations sémantiques multiples demandant de réaliser une sélection. En comparaison, sera aussi présentée la manière dont la MA entraîne un déclin plus profond, touchant non seulement l'accès aux informations sémantiques, mais aussi l'intégrité du réseau lui-même. La dégradation y suit un ordre spécifique et s'accompagne de difficultés à récupérer des informations de manière explicite. Par exemple, dans les premiers stades de la MA, une personne pourra nommer un animal sur présentation de son image, mais éprouver de la difficulté à en expliquer des caractéristiques plus précises.

Ce chapitre présente des études montrant que, dès le début de la MA, ce déclin résulte de l'association d'un accès plus difficile à l'information (qui serait commun

à la dépression) et de la dégradation progressive du réseau.

3.1 Le vieillissement

Le vieillissement est défini par Teater et al. (2021) comme un phénomène socialement construit dont le seuil chronologique a été fixé pour des raisons administratives, en lien direct avec l'âge de la retraite (généralement 65 ans, mais variable selon les pays) (OMS, 2024). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (2024), le terme de vieillissement sera préférentiellement utilisé pour les personnes de plus de 60 ans, ce qui représente une partie importante de la population, dont l'évolution démographique s'annonce conséquente, puisque d'ici 2050 elle atteindra 2,1 milliards de personnes, soit 22 % de la population mondiale totale (OMS, 2024).

Toutefois, le vieillissement ne peut être réduit à un construit social et il traduit avant tout des changements physiologiques et cognitifs, qui en font un âge de la vie différent de l'âge adulte jeune, ce qui pose alors la question des balises d'un vieillissement réussi (Teater et al., 2021 ; Zhou et al., 2024). Jouir d'une bonne santé cognitive et pouvoir rester autonome et indépendant sont deux des conditions parmi les plus rapportées par les personnes âgées comme définissant un vieillissement réussi (Teater et al., 2021). Ces deux critères sont étroitement liés puisque le maintien de l'autonomie est l'un des éléments charnières empêchant de basculer d'un diagnostic d'atteinte neurocognitive légère à celui d'une atteinte neurocognitive majeure au sens du DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013). Une bonne santé cognitive est ici définie comme la possibilité de rester cognitivement et mentalement alerte et actif (Hilton et al., 2012 ; Nguyen & Seal, 2014 ; Tate et al., 2013) tout en maintenant une bonne mémoire (Laditka et al., 2009).

Cependant, le vieillissement neurocognitif représente bien une réalité de modifications structurelles du cerveau qui donnent lieu à des modifications fonctionnelles de la cognition (Angel & Isingrini, 2015). Parmi ces modifications structurelles se retrouve avant tout une réduction généralisée du volume cérébral s'accroissant avec l'avancée en âge (Homayouni et al., 2023). Ces changements se font selon un gradient antérieur / postérieur (Salat et al., 2004), touchant plus fortement les régions préfrontales et temporales, alors que les lobes pariétaux et occipitaux sont moins concernés (Raz et al., 2010 ; Raz & Rodrigue, 2006). Des liens sont établis entre ces atrophies progressives et le déclin fonctionnel, avec notamment l'atteinte des fonctions exécutives dépendante de l'affinement du lobe

frontal (Anderson et al., 2010) et le déficit progressif des capacités mnésiques relié à l'atteinte du lobe médial-temporal (Raz et al., 2010). De surcroît, le vieillissement impacte l'intégrité de la substance blanche, et ce de manière distribuée dans l'ensemble du cerveau, mais avec une vulnérabilité plus marquée au niveau du lobe frontal (Cox, 2024; Fazekas et al., 2005).

Face aux changements structurels dus au vieillissement, la réorganisation corticale constitue une forme de compensation, caractérisée par l'activation de zones cérébrales non-recrutées chez les adultes jeunes (Angel & Isingrini, 2015; Bunzeck et al., 2023; Cabeza et al., 2018). Ce phénomène s'inscrit dans le modèle de l'Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults (HAROLD) (Cabeza, 2002; Crowell et al., 2020), qui repose sur deux processus complémentaires : la dédifférenciation et la compensation. La dédifférenciation correspond à une dépendance accrue des fonctions cognitives spécifiques par rapport à des ressources exécutives générales, tandis que la compensation repose sur l'activation de régions cérébrales supplémentaires. Ensemble, ces mécanismes conduisent à une activation plus symétrique entre les hémisphères, notamment par une augmentation de l'activation des régions préfrontales, controlatérales à celles sollicitées chez les adultes jeunes (Crowell et al., 2020).

3.1.1 Le vieillissement cognitif

Les modifications fonctionnelles de la cognition sont dominées, dans le vieillissement, par la diminution de la vitesse de traitement, démontrée comme étant le meilleur indicateur du déclin du fonctionnement cognitif (Manard et al., 2014). La vitesse de traitement est ici considérée comme un médiateur de l'effet de l'âge sur la mémoire de travail, la mémoire à long terme et les fonctions exécutives (flexibilité, mise à jour et coordination de double tâche) (Manard et al., 2014).

Les capacités attentionnelles sont inégalement touchées par le vieillissement puisque l'attention sélective, c'est-à-dire la capacité à se focaliser sur une information pertinente en ignorant les distractions, semble préservée chez les personnes âgées (Zanto & Gazzaley, 2014). En revanche, la capacité de recherche visuelle vis-à-vis de cibles présentées parmi des distracteurs est plus lente, et la capacité à filtrer les distractions auditives décline également (Zanto & Gazzaley, 2014).

Le vieillissement touche la mémoire à long terme de manière inégale. La mémoire épisodique (Nyberg et al., 2012) et prospective (Ihle et al., 2013) sont impactées, alors que les mémoires implicite, procédurale et sémantique sont généralement

rapportées comme préservées (Ward et al., 2013). Les effets sur la mémoire de travail sont également partagés (Angel & Isingrini, 2015 ; Nyberg et al., 2012). Le vieillissement n'affecte que l'administrateur central (au sens de Baddeley et Hitch, 1974), tout en épargnant les systèmes esclaves que sont le calepin visuo-spatial et la boucle phonologique (Krolak-Salmon & Thomas-Antérion, 2010). À noter que peu d'informations semble disponibles sur l'effet du vieillissement sur le buffer épisodique, troisième composante de la mémoire de travail, plus récemment proposé par Baddeley et al. (2017). L'administrateur central est quant à lui décrit comme la partie exécutive de la mémoire de travail et alloue les ressources cognitives pour le traitement de l'information. La diminution de l'efficacité de l'administrateur central repose sur le déclin de deux fonctions exécutives que sont la mise à jour (Bopp & Verhaeghen, 2020) et la flexibilité cognitive (Wasylshyn et al., 2011). La mise à jour permet de réviser et de manipuler les informations en mémoire de travail, et son déclin est par ailleurs précurseur du ralentissement cognitif cité plus haut (Bopp & Verhaeghen, 2020). La flexibilité cognitive est la capacité à alterner entre différentes stratégies mentales ou consignes, ou à s'adapter à un contexte nouveau, et son déclin affecte de manière directe la réalisation de tâches de traitement verbal (Colman et al., 2009).

Les autres fonctions exécutives sont, de manière générale, rapportées comme affectées par le vieillissement, notamment à cause des modifications structurelles qui affectent le lobe frontal (Anderson et al., 2010 ; Salat et al., 2001). Cependant, cette atteinte n'est pas uniforme et doit être nuancée selon les fonctions concernées. Cette nuance concerne notamment l'inhibition qui permet de supprimer ou ignorer des pensées ou actions non pertinentes. Bien qu'elle soit reconnue comme affectée par le vieillissement depuis les travaux de Hascher and Zacks (1988), Rey-Mermet and Gade (2018) remettent en question l'hypothèse d'un déclin uniforme de l'inhibition dans le vieillissement et postulent au contraire un effet inégal de l'âge sur les composantes de l'inhibition. Ces composantes ont été décrites par Friedman et Miyake (2004) selon une différence conceptuelle entre l'inhibition motrice, qui bloque une réponse motrice activée ; l'inhibition cognitive, décrite comme un mécanisme de blocage interne des réponses activées mais inadéquates ; et la gestion de l'interférence qui traduit le même blocage que l'inhibition cognitive mais cette fois vis-à-vis de distractions et de stimuli externes. Avec une méta-analyse intégrant 176 études, Rey-Mermet and Gade (2018) rapportent que le vieillissement affecte plus l'inhibition motrice (mesurée par les tâches de Go - No Go ou le stop-signal) que l'inhibition cognitive (mesurée par les tâches de Stroop ou de Flanker).

3.1.2 Le vieillissement de la mémoire sémantique

Les personnes âgées bénéficient d'une étendue de connaissances sémantiques plus riche que les jeunes adultes. Cet avantage, conséquence du fait qu'une plus longue vie permet une plus longue période d'accumulation des connaissances, a été confirmé empiriquement (Cosgrove et al., 2023; Kavé & Halamish, 2015; Verhaeghen, 2003). Il permet aux personnes âgées de tenir des discours plus diversifiés et sophistiqués que les adultes jeunes (Rabaglia & Salthouse, 2011) et d'avoir des performances supérieures aux tâches explorant la réserve sémantique (Hoffman, 2018). Grâce à cet avantage, les personnes âgées vont pouvoir compenser d'autres déficits, bien présents dans le vieillissement cognitif. En effet, lors de la production de parole, les personnes âgées réalisent plus d'erreurs tout en se corrigeant moins (Gollan & Goldrick, 2019), et elles expérimentent plus souvent le phénomène du « mot sur le bout de la langue » (Abrams, 2008). Comme évoqué précédemment, la mémoire sémantique est généralement rapportée comme préservée des effets du vieillissement (Ward et al., 2013). Longtemps, leurs difficultés de récupération lexicale ont été justifiées par le ralentissement généralisé de la vitesse de traitement, l'affaiblissement des processus sensoriels, moteurs ou décisionnels, le déficit d'attention et les difficultés exécutives liées à l'âge (Balota & Duchek, 1988; Balota et al., 1999; Madden et al., 1993).

Cependant, cette notion de préservation sémantique se doit d'être nuancée car les facteurs qui interviennent dans ses processus dynamiques ne sont pas tous égaux face au vieillissement. Tout d'abord, bien que l'étendue des connaissances ne soit pas en cause, l'activation sémantique et sa diffusion automatique (Collins et Loftus, 1974) peuvent l'être. La diffusion de l'activation va être influencée par les changements que subit la structure du réseau sémantique au cours du vieillissement (pour revue voir Wulff et al., 2022). Par rapport à des adultes jeunes, les personnes âgées possèderaient des réseaux sémantiques avec un degré moyen plus faible, c'est-à-dire que les concepts dans leur réseau seraient en moyenne connectés à moins d'autres concepts. Le réseau sémantique des personnes âgées serait également caractérisé par des chemins plus longs entre les nœuds (Wulff et al., 2022).

Les personnes âgées auraient également plus de représentations sémantiques uniques (moins partagées) par rapport aux adultes jeunes, incarnées par moins d'accord interindividuel sur le sens des mots. Selon la catégorie d'âge, les concepts se trouvent placés différemment dans la structure sémantique. Ces différences sont expliquées selon les lois de l'évolution sémantique (Hamilton et al., 2016)

qui ne concernent pas tant le vieillissement, mais plutôt l'évolution du sens pour l'ensemble des personnes à travers le temps. Le sens des mots plus fréquents est moins susceptible de changer à travers le temps que celui des mots moins fréquents, non-prototypiques ou encore ambigus, qui ont une structure sémantique plus souple et flexible face au contexte, et par conséquent, sont plus aisément modifiables (Dubossarsky et al., 2017). Cependant, il s'agit ici d'une différence générationnelle (inter-individuelle) et pas d'un effet du vieillissement cognitif (intra-individuel). Ces différences dans les structures pourraient par ailleurs nous amener à inférer que les personnes âgées sont moins comparables entre elles quant à leur réseau sémantique que des adultes jeunes.

Les effets de plusieurs variables psycholinguistiques sur l'activation sont eux rapportés comme inchangés avec l'âge. Aucun effet du vieillissement n'est rapporté quant à la nature concrète ou abstraite des concepts puisque, comme expliqué dans le chapitre précédent, l'effet de concrétude est robuste et ne subit pas l'effet du vieillissement cognitif (Paivio, 1991 ; Roxbury et al., 2016). Les effets de la fréquence (Gertel et al., 2020) et du voisinage orthographique (Diaz et al., 2022) seraient également insensibles au vieillissement.

Lors de l'observation du recours à la mémoire sémantique avec des tâches d'amorçage, le temps de réponse des personnes âgées peut être influencé par leur comportement face à la tâche. En effet, les critères décisionnels tendent à devenir plus conservateurs avec l'âge (Ratcliff et al., 2001). Ainsi, une instruction du type "répondez le plus vite possible et sans faire d'erreurs" pourrait ralentir les réponses chez les personnes âgées. Une étude menée par Stefaniak et al. (2010) sur l'effet de cette consigne auprès de participants jeunes et âgés dans une tâche d'amorçage médié montre que l'instruction est interprétée différemment selon l'âge. Les personnes âgées privilégient la précision, tandis que les participants jeunes privilégient la rapidité.

Pour résumer temporairement le propos de l'effet du vieillissement sur l'activation sémantique, bien que les personnes âgées démontrent une réserve sémantique riche, la qualité et la structure du réseau évoluent avec l'âge. Ces modifications comprennent une moindre connectivité entre les concepts et plus de représentations isolées qui pourraient contribuer à la difficulté rencontrée lors de la récupération lexico-sémantique. Cependant, de nombreux éléments connexes sont stables dans le vieillissement avec notamment une absence de changement des effets psycholinguistiques de la fréquence, de la concrétude et du voisinage orthographique des concepts.

3.1.3 Le vieillissement de la sémantique exécutive

La partie exécutive de la dynamique sémantique est également sensible aux effets du vieillissement. Tout d'abord, les fonctions exécutives transversales (domaine général) influencent ce traitement dynamique et celles-ci (mise à jour, inhibition, flexibilité) sont affectées par le vieillissement, comme évoqué auparavant. Cependant, à ce jour, peu de recherches explorent de manière plus directe les effets du vieillissement sur la sémantique exécutive en tant que telle.

Plusieurs fonctions exécutives vont intervenir dans le processus de récupération sémantique. Il y aura d'abord l'inhibition (Copland et al., 2007 ; Labalestra, 2018 ; Raucher-Chéné et al., 2018 ; Raucher-Chéné et al., 2021), impliquée dans l'activation interactive des concepts sémantiques, mais aussi la sélection (Badre et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 1997 ; Thompson-Schill et al., 1998 ; Wagner et al., 2001), destinée à résoudre la compétition entre les concepts et les traits activés. Enfin, la récupération contrôlée (Badre et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 1997 ; Thompson-Schill et al., 1998 ; Wagner et al., 2001) sera nécessaire lorsque le résultat de l'activation automatique et de sa diffusion ne permet pas de répondre aux besoins du contexte. Notons qu'un monitoring intervient également pour contrôler l'adéquation de la réponse sélectionnée (Higby et al., 2019) mais que celui-ci n'est pas étudié dans ce travail de thèse.

Le processus de sélection, c'est-à-dire la capacité à résoudre une concurrence entre plusieurs connaissances (concepts ou traits) activées, est proposé comme déclinant avec l'âge (Hoffman, 2018 ; Hoffman & MacPherson, 2022 ; Wu et al., 2023), et ce déclin est mis en relation avec le déficit d'inhibition comme domaine général, évoqué précédemment (Hascher & Zacks, 1988 ; Rey-Mermet & Gade, 2018).

La récupération contrôlée, c'est-à-dire l'habilité à atteindre des connaissances sémantiques moins saillantes, mais cohérentes pour le contexte ou la tâche, est, elle, rapportée comme insensible aux effets du vieillissement (Hoffman, 2018 ; Hoffman & MacPherson, 2022 ; Wu et al., 2023).

Avec un design de tâche d'association basé sur la correspondance de sens global ou la correspondance de caractéristiques, similaire à ceux évoqués dans le chapitre précédent (Badre et al., 2005 ; Badre & Wagner, 2002 ; Moss et al., 2005 ; Poldrack et al., 1999 ; Thompson-Schill et al., 1998 ; Wagner, 2002 ; Wagner et al., 2001), plusieurs recherches ont successivement reproduit des effets similaires du

vieillesse. Des études récentes (Hoffman, 2018; Hoffman & MacPherson, 2022; Wu & Hoffman, 2023) ont notamment reproduit l'effet du vieillissement sur les tâches à haute demande de sélection, telles que l'association basée sur une caractéristique ou l'association en présence d'un distracteur sémantique. En revanche, elles ont également constaté l'absence d'effet du vieillissement sur les tâches demandant davantage de récupération contrôlée, telles que l'association par médiateur sémantique ou avec un associé sémantique plus faible.

En conclusion, concernant le vieillissement des processus cognitifs liés à la récupération sémantique, il a été démontré que les personnes âgées bénéficient d'une réserve sémantique plus large et plus riche que les adultes jeunes (Cosgrove et al., 2023; Kavé & Halamish, 2015; Verhaeghen, 2003). Cependant, la structure du réseau sémantique évolue avec l'âge, avec un affaiblissement de sa connectivité (pour revue, voir Wulff et al., 2022). Certains facteurs d'influence, tels que les qualités psycholinguistiques de fréquence, concrétude et voisinage sémantique, restent stables dans le vieillissement (Diaz et al., 2022; Gertel et al., 2020; Roxbury et al., 2016). De même, les fonctions d'activation et de récupération contrôlée sont relativement épargnées, tandis que la sélection sémantique, influencée par les capacités d'inhibition, subit un déclin avec l'âge (Hoffman, 2018; Hoffman & MacPherson, 2022; Wu & Hoffman, 2023). Les sections suivantes examineront deux situations pathologiques, la dépression majeure chez les personnes de plus de 60 ans et la MA, et présenteront les effets attendus de ces maladies sur l'ensemble des processus sémantiques évoqués.

3.2 La dépression dans le vieillissement

La dépression majeure de la personne de plus de 60 ans a des effets délétères sur le fonctionnement cognitif (cf. chapitre 7, page 235). En effet, les troubles cognitifs sont déjà constatés lors de la dépression des adultes jeunes, mais lorsque celle-ci concerne les adultes de plus de 60 ans, ils se présentent avec d'avantage d'intensité. Avant 60 ans, ces effets se traduisent surtout par un syndrome dysexécutif (Castaneda et al., 2008), accompagné de troubles de l'attention, d'un ralentissement des fonctions psychomotrices et de troubles de la mémoire à court terme (Thomas et al., 2009). Plusieurs auteurs (Alexopoulos et al., 2005; Alexopoulos et al., 2002; Elderkin-Thompson et al., 2006; Thomas et al., 2009) ont par ailleurs pu montrer que l'association entre vieillissement et dépression donnait lieu à des déficits importants dans l'apprentissage verbal, le recours à la mémoire, le traitement de l'information, la mémoire de travail et les capacités motrices. Enfin, de manière

plus générale, les troubles dysexécutifs retrouvés dans la dépression de la personne âgée s'expriment également par des persévérations et des comportements inadaptés, symbolisant un trouble de l'inhibition, ainsi que des difficultés d'initiation (Alexopoulos et al., 2005 ; Alexopoulos et al., 2002 ; Elderkin-Thompson et al., 2006).

3.2.1 Effets de la dépression sur la mémoire sémantique

Le déficit cognitif collatéral de cette dépression dans le vieillissement touche également la mémoire déclarative (Lamar et al., 2012 ; Lee et al., 2012), surtout épisodique (Lamar et al., 2012). Cependant, Lamar et al. (2012) proposent que le déficit de rappel épisodique ne soit pas dû à un déficit d'encodage ou de récupération mais plutôt à l'implication de capacités cognitives connexes telles que les fonctions exécutives ou la sémantique exécutive. Dans une recherche testant les capacités de rappel épisodique chez des personnes âgées souffrant de dépression majeure, ils corrèlent le taux d'échecs aux exercices de rappel épisodique au faible recours à des stratégies de regroupement sémantique des concepts lors de la phase d'encodage. Ils lient cette compétence d'organisation à la sélection et l'inhibition sémantiques. Leurs résultats confirment ceux qui avaient été présentés par Elderkin-Thompson et al. (2006) qui imputaient également la difficulté de rappel à une faible capacité de regroupement sémantique lors de l'encodage. Henry et Crawford, à travers plusieurs méta-analyses sur les tâches de fluences verbales, ont mis en évidence une atteinte de la sémantique exécutive plus marquée chez les personnes âgées dépressives que ce qui avait été précédemment supposé (Henry & Crawford, 2005 ; Henry & Crawford, 2004 ; Henry et al., 2004). En effet, selon l'idée que la dépression est dominée par l'atteinte exécutive mais n'entamerait pas les composantes sémantiques de la cognition, il était attendu que, en comparant des productions de fluences phonologiques et sémantiques chez les personnes âgées dépressives, un contraste se marque en défaveur des fluences phonologiques. En effet, comme cela sera plus précisément expliqué dans le prochain chapitre, la production de fluences phonologiques est un exercice qui repose prioritairement sur des fonctions exécutives telles que l'initiation, la mise à jour en mémoire de travail et la flexibilité spontanée, tandis que la production de fluences sémantiques est en grande partie une mesure de l'intégrité des stocks de concepts en mémoire sémantique. Cependant, après analyse des résultats de 31 études ayant mesurés les productions de fluences de 1791 personnes âgées souffrant de dépression, Henry et Crawford (2005) concluent que les deux formes de fluences sont touchées par la dépression, ce qui ne permet pas

d'écarter la présence d'un déficit sémantique dans cette situation pathologique.

Avec des recherches menées sur l'effet des traits hypomaniaques, Raucher-Chéné et al. (2017, 2018) ont observés les corrélats neuronaux de l'inhibition sémantique au moyen d'une tâche de résolution d'ambiguïté sémantique. Cette tâche consistait en des phrases contextuelles se terminant par un mot cible, qui pouvait être congruent ou incongruent par rapport au sens de la phrase. Dans la moitié des cas, le mot précédant le mot cible était un homophone ambigu, et le mot cible pouvait correspondre à son sens dominant ou à son sens subordonné. Lorsque le contexte de la phrase pointait vers le sens subordonné de l'homophone, mais que le mot cible correspondait à son sens dominant, le participant était placé dans une condition d'inhibition sémantique. Dans cette condition, il devait supprimer une signification non pertinente pour accéder au sens pertinent. En présence de traits hypomaniaques, ces auteurs ont observé des activations plus fortes dans les régions temporales bilatérales et le gyrus frontal moyen droit, qu'ils interprètent comme un effort accru d'inhibition sémantique et un mécanisme compensatoire pour traiter des stimuli sémantiques difficiles. Enfin, Labalestra et al. (2021) ont testé l'effet de traits hyperthymiques sur l'efficacité de l'activation sémantique dans une population adulte saine, via une tâche d'amorçage médié. Leurs résultats montrent une corrélation négative entre l'effet d'amorçage, et par conséquent l'efficacité de l'activation sémantique, et la présence de certains traits de vulnérabilité aux troubles bipolaires.

Enfin, à ce jour, nous n'avons identifié aucune recherche proposant une mesure des effets de la dépression majeure des personnes âgées sur les processus de sélection et de récupération contrôlée en mémoire sémantique.

3.3 La maladie d'Alzheimer

La MA est une pathologie neurodégénérative de la catégorie diagnostique des troubles neurocognitifs majeurs (American Psychiatric Association, 2013). Avec son importante prévalence dans la population des personnes de plus de 60 ans, elle a touché, en 2015, environ 50 millions de personnes au niveau mondial. Avec l'augmentation de la population âgée, il est attendu que la maladie concerne 132 millions de personnes d'ici 2050 (Di Costanzo et al., 2020). Son décours pathologique implique des processus neurovasculaires et inflammatoires (Onyango et al., 2021 ; Si et al., 2023) et une accumulation de biomarqueurs neurotoxiques (Abdelhay et al., 2024 ; Oquendo et al., 2024). Elle entraîne un déclin progressif

des fonctions cognitives qui se traduit, dès le stade modéré, par une perte d'autonomie qui deviendra de plus en plus sévère. Selon une revue récente de la littérature (Breijyeh & Karaman, 2020) la cause principale de la dégénérescence cognitive et de la perte d'autonomie dans la MA est la mort cellulaire, consécutive de la combinaison de plusieurs facteurs physiologiques dont l'accumulation de plaques β -amyloïdes, le déficit d'acétylcholine et le syndrome inflammatoire (Abdelhay et al., 2024 ; Oquendo et al., 2024). Sur base de cette réalité biologique, les traitements pharmacologiques actuels sont essentiellement basés sur des inhibiteurs de la cholinestérase (Abdelhay et al., 2024) et des molécules antagonistes du NMDA (Oquendo et al., 2024). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase augmentent les concentrations d'acétylcholine dans le cerveau, ce qui améliore la neurotransmission cholinergique et, par conséquent, la communication entre les neurones (Abdelhay et al., 2024). Plus récemment, un médicament expérimental, le Lecanemab, a été utilisé pour traiter la MA à un stade précoce. Il s'agit d'un type d'anticorps destiné à réduire les plaques amyloïde associées à la progression de la maladie (Ramos-Henderson et al., 2021). Dans les stades plus avancés, des antagonistes du NMDA, comme la mémantine, régulent l'activité du glutamate (dont la présence excessive dans la MA est neurotoxique) en bloquant certains récepteurs NMDA (Oquendo et al., 2024). Ces médicaments, couplés à des prises en charge de renforcement des fonctions cognitives, permettent de ralentir le déclin lié à l'évolution de la maladie, sans cependant l'entraver. Malgré tout, la prise en charge précoce représente un enjeu majeur pour que toutes les possibilités soient mises en œuvre afin de permettre aux personnes de vivre en autonomie (et ensuite en semi-autonomie) le plus longtemps possible. Toutefois, l'apparition des premiers signes diagnosticables n'advient que lorsque le processus pathologique est en cours depuis parfois 20 ans (Epelbaum et al., 2017), ce qui soulève tout l'enjeu des signes qui pourraient être visibles plus précocément.

La MA se présente selon les stades d'évolution des troubles neurocognitifs majeurs (Reisberg et al., 1982). Les premières définitions des stades de la démence remontent à avant la découverte de la MA, au XIX^e siècle, lorsque Prichard (1842) identifiait quatre stades en commençant par la perte de mémoire récente, ensuite la perte des capacités de raisonnement, suivie de l'incompréhension pour se terminer avec l'incapacité à réaliser des actions instinctives. C'est le DSM dans sa 3^e version qui, en 1980, a formalisé trois stades de démence dégénérative primaire (Epelbaum et al., 2017), les stades léger, modéré et sévère.

L'utilisation d'outils d'objectivation tels que la Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993, 1994) et la Reisberg's Global Deterioration Scale (r-GDS) (Reis-

berg et al., 1982) permettent une identification plus détaillée, avec respectivement cinq et sept stades. La r-GDS compte 2 stades cognitifs supplémentaires avec un stade préclinique de plaintes subjectives et un septième stade où les capacités langagières et motrices sont alors perdues. Le Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) permet également de baliser les stades et ses résultats sont corrélés aux marqueurs physiques de la progression de la MA (Reisberg et al., 2010).

Encadré : Les différents outils de mesure des stades de la maladie d'Alzheimer

Reisberg et al. (2010) proposent une lecture commune des stades de progression du déclin cognitif avec une mise en rapport entre les stades cliniques de l'altération cognitive et trois outils de mesures. Chez un adulte sans aucune difficulté cognitive, le score CDR est de 0, le score r-GDS est de 1 et le score MMSE se situe entre 29 et 30. Face à une difficulté cognitive subjective, le CDR reste à 0, mais le r-GDS augmente à 2, tandis que le MMSE reste autour de 29. Au stade du trouble cognitif léger (TCL), le CDR passe à 0,5, le GDS à 3 et le MMSE de 24 à 28. Le TCL est une condition "per se" et peut exister sans évoluer vers un trouble neurocognitif majeur. Cependant, la présence d'un TCL est associée à un risque accru de développer la MA, en particulier lorsque ce trouble a une forme dite "amnésique", c'est à dire dominée par la difficulté mnésique (Petersen, 2016). Ce n'est que lorsque la maladie progresse vers une démence légère que nous entrons dans les véritables stades de la MA.

Au stade débutant, les symptômes sont objectivés avec des résultats aux tests neurocognitifs significativement plus bas que les moyennes de références. Ces symptômes affectent alors les activités de la vie quotidienne. A ce stade débutant, le score CDR est de 1, le stade r-GDS est de 4, et les scores MMSE se situent entre 15 et 23. Au stade modérée, l'atteinte des fonctions cognitives devient encore plus prégnante et touche plusieurs sphères de la vie quotidienne. Le score CDR est de 2, le stade r-GDS est de 5 et les scores MMSE se situent entre 8 et 14. Enfin, au stade sévère, les personnes perdent leurs capacités à communiquer et elles ont besoins d'assistance pour presque toutes les activités de la vie quotidienne ainsi que les soins. Le score CDR atteint alors 3, le stade r-GDS est de 6 ou 7 et le score MMSE est inférieur à 8 (Kraemer et al., 1998; Reisberg et al., 2010).

3.3.1 Atteinte corticale et déclin cognitif au stade débutant

Les premiers changements anatomiques dus au processus pathogénique de la MA affectent l'hippocampe et le cortex transentorhinal, avant de toucher le précunéus bilatéral et le lobe temporal médian (Talwar et al., 2021). L'hippocampe joue un rôle central dans les fonctions de formation, de consolidation et de rappel des souvenirs en mémoire épisodique. En lien direct avec la mémoire à court terme et la mémoire spatiale, il permet la transformation d'une information à court terme en souvenir à long terme (Korkki et al., 2021 ; Rolls et al., 2024). Le cortex transentorhinal est impliqué dans l'intégration des informations factuelles et sensorielles lors de la formation des souvenirs. Le précunéus (BA 7), situé dans le lobe pariétal postéro-médial, est une région intégrative qui relie la visualisation et la manipulation des éléments dans l'espace, la conscience de soi et la mémoire épisodique (Haussmann et al., 2017). Le lobe temporal médian, qui inclut les aires de Brodmann BA 28 (proche du cortex entorhinal) ainsi que les aires BA 35 et 36, abrite le cortex périrhinal. Ces zones jouent un rôle essentiel dans la consolidation des informations en mémoire déclarative, ainsi que dans la perception et la compréhension des stimuli auditifs. Enfin, ces trois régions sont également reconnues pour leur implication dans le traitement émotionnel et musical (Gardette, 2023).

Le stade débutant se caractérise également par des lésions de la matière blanche et une perte axonale dans le lobe frontal (McAleese et al., 2021). Les altérations du cortex préfrontal antérieur et médial (BA10) pourraient survenir aussi tôt que celles de l'hippocampe (Schueller et al., 2020). Cette atteinte du lobe frontal est liée à une augmentation des niveaux d'acétylation de l'histone H3 dans les cellules du cortex frontal, indiquant un dérèglement de ces enzymes (Schueller et al., 2020). L'aire BA10 est associée à des fonctions exécutives telles que la planification, la prise de décision et la mémoire de travail. Elle est nécessaire à la réalisation de processus complexes de raisonnement et d'intégration des informations (Dehaene & Naccache, 2001).

L'observation des atteintes neuroanatomiques permet alors de comprendre pourquoi le déclin cognitif de la MA est dominé par les troubles mnésiques. La mémoire épisodique présente des difficultés tant au niveau de l'encodage que de la récupération (McDonough et al., 2020). Les patients éprouvent des difficultés à se souvenir d'événements récents et à apprendre de nouvelles informations. Ces troubles épisodiques s'accompagnent de difficultés dans la mémoire autobiographique et d'une désorientation spatio-temporelle précoce. Une dégradation progressive de la mémoire sémantique est également observée à mesure que la

maladie progresse, et plusieurs recherches récentes suggèrent que le stade débutant pourrait déjà être marqué par un déficit en mémoire de travail (Castel et al., 2009 ; Gilardone et al., 2024). L'atteinte sémantique sera abordée plus en détail dans le point suivant.

Les capacités attentionnelles commencent également à se détériorer dès le stade léger de la maladie. Balota and Faust (2002) ont rapporté des difficultés spécifiques dans la sélection d'informations pertinentes qui affectent les capacités d'attention divisée et de contrôle attentionnel.

Concernant les fonctions exécutives, ce n'est que depuis les 20 dernières années qu'elles sont identifiées comme altérées dès le stade débutant de la maladie (pour revue, voir Guarino et al., 2019). Plusieurs études ont pu montrer que la MA, dès son stade débutant, s'accompagne d'un déficit d'inhibition (Amieva et al., 2004) et d'un déclin de la capacité à rediriger son attention (shifting) (Perry & Hodges, 1999). Cependant avec une revue systématique des recherches ayant utilisé des tâches évaluant l'intégrité des fonctions exécutives dans le stade débutant de la MA, Guarino et al. (2019) ont pu montrer des différences entre ces fonctions. Notamment, avec une comparaison des résultats obtenus avec le Go-No Go, le test de Stroop, le test de Flanker et le Wisconsin Card Sorting Test, ils ont pu montrer que c'est le test de Stroop qui peut marquer la différence d'avec un vieillissement sain, ce qui indique que c'est surtout l'inhibition cognitive qui est touchée dès le début de la maladie.

Enfin, une étude comparant les effets du stade débutant de la maladie sur l'inhibition et la gestion de l'interférence, menée par Hogge et al. (2008), a pu montrer que les patients n'étaient pas moins performants que les personnes âgées sans MA pour supprimer la représentation d'un distracteur interférent. En revanche, le déficit exécutif était plus marqué pour résoudre les conflits de sélection via l'inhibition. Cependant, cette recherche se basait sur un effet d'ordre dans une tâche de Stroop et doit par conséquent être considérée selon une approche domaine-général de l'inhibition et de la sélection, sans pouvoir étendre directement ce résultat à de l'inhibition et de la sélection sémantique.

3.3.2 Effets de la maladie d'Alzheimer sur la mémoire sémantique

L'atteinte précoce de la mémoire sémantique dans la MA fait désormais consensus, avec de nombreuses études confirmant les difficultés de récupération lexico-

sémantiques dès le stade débutant (Adlam et al., 2006; Duarte, 2004; Grossman et al., 2013; Laisney et al., 2010; Laisney et al., 2011; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016a, 2016b; Spaan et al., 2005; Tarai et al., 2021). Le déclin sémantique est détecté si précocement que la recherche explore maintenant les premiers signes de ce déclin déjà dans le TCL de type amnésique (Brambati et al., 2012; Brunet et al., 2011; Callahan et al., 2015; Joubert et al., 2020).

La difficulté sémantique est objectivée dès le stade débutant par les résultats des patients à différents tests normés, tels que la dénomination, l'association sémantique entre mots et images, et les fluences sémantiques (pour revue, voir Joubert et al., 2010). Le déclin de la récupération sémantique est en partie imputé à un déficit d'accès (Hodges et al., 1992; Laisney et al., 2010; Laisney et al., 2011; Merck et al., 2014) mais il est également lié à une altération progressive de l'intégrité des concepts en mémoire sémantique, affectant leur activation (Laisney et al., 2010; Laisney et al., 2011; Merck et al., 2014; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016b).

Cette dégradation du réseau sémantique suit une progression ordonnée de type bottom-up, touchant d'abord les concepts subordonnés avant les superordonnés (« loutre » se dégradant avant « animal ») (Giffard et al., 2001; Giffard et al., 2002; Hodges et al., 1992), ainsi que les traits distinctifs avant les traits partagés (perte des « rayures » du tigre ou de la « crinière » du lion avant les traits communs comme « pattes », « rugissement », « félin »). Une distinction est faite entre les concepts naturels (ceux qui existent sans intervention humaine) et les concepts manufacturés, ces derniers étant mieux préservés au cours de la maladie (Cejudo et al., 2022). Cette différence s'explique car le traitement des concepts naturels repose davantage sur des systèmes perceptuels et sensoriels distribués dans le cerveau. En revanche, les concepts manufacturés sont plus liés à des fonctions spécifiques et souvent répétées dans les tâches quotidiennes. Ils sont donc mieux préservés. De plus, les liens qui unissent les concepts dans le réseau sémantique sont touchés différemment, avec une altération plus précoce des liens taxonomiques et une meilleure préservation des liens thématiques, moins abstraits et plus enracinés dans l'expérience quotidienne (Miceli et al., 2020; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016a).

Ces recherches montrent que le déficit sémantique dans la MA résulte en grande partie de la dégradation du réseau sémantique. Cependant, cela ne supprime pas le rôle du déficit d'accès. En effet, une étude comparant le déficit d'accès et le déficit de stock chez des patients souffrant de démence sémantique et de MA, menée par Rogers and Friedman (2008), a montré que le processus d'atteinte

sémantique différait entre ces deux maladies. Les résultats ont montré que les patients atteints de démence sémantique présentaient une dégradation substantielle du contenu de leur mémoire sémantique, tandis que ceux souffrant de MA, au stade débutant, conservaient un réseau sémantique partiellement préservé. Selon ces auteurs, au stade débutant, la combinaison d'une récupération explicite déficiente et d'une dégradation partielle du réseau sémantique expliquerait les résultats des patients lors des tâches sémantiques explicites. Ce point est confirmé par des recherches qui montrent que la nature de la tâche influence largement les performances des patients au stade débutant (Moreaud et al., 2001 ; Rich et al., 2002 ; Rogers & Friedman, 2008). Par exemple, dans une tâche de tri d'items selon des catégories sémantiques, les patients MA rencontrent plus de difficultés en condition de « tri libre », qui nécessite un traitement stratégique important, mais réussissent mieux lorsque les catégories sont explicitement énoncées pour guider le tri (Rich et al., 2002 ; Rogers & Friedman, 2008). Ces auteurs s'accordent sur l'importance de ne pas dichotomiser les troubles d'accès et d'activation, car aucun des deux n'explique à lui seul le déficit sémantique au stade débutant de la MA. Ils suggèrent d'évaluer l'impact de la récupération (accès) par rapport à la détérioration du réseau sémantique en combinant dans les protocoles des tâches sémantiques implicites (comme l'amorçage) et des tâches explicites (telles que l'association, la dénomination, ou la description) (Rogers & Friedman, 2008).

À ce jour, aucune recherche n'a exploré de manière conjointe les processus de sélection sémantique et de récupération sémantique contrôlée (Badre & Wagner, 2002 ; Thompson-Schill et al., 1997) dans le contexte de la MA.

Résumé du Chapitre 3

Dans ce chapitre 3, l'impact du vieillissement, de la dépression après 60 ans et de la MA sur le fonctionnement cognitif et les processus de récupération sémantique a été exploré.

Le vieillissement entraîne des transformations structurelles et fonctionnelles du cerveau, affectant principalement les fonctions exécutives, la mémoire et la vitesse de traitement. Parmi les fonctions exécutives, le déclin touche particulièrement l'inhibition, la flexibilité mentale et la mise à jour des informations en mémoire de travail. Malgré une réserve sémantique riche, les personnes âgées rencontrent des difficultés spécifiques lors de la récupération lexicale. Ces difficultés pourraient être dues à des changements dans l'activation sémantique, possiblement liés à des modifications de la structure et des connexions du réseau sémantique. Concernant la sémantique exécutive, la capacité de sélection diminue avec l'âge, probablement en raison d'une inhibition réduite, tandis que la récupération contrôlée reste relativement stable. En termes d'évaluation expérimentale, il a été noté que les variables psycholinguistiques influentes (comme la fréquence, la concrétude et le voisinage orthographique des mots) demeurent stables avec l'âge, mais que les personnes âgées adoptent des critères décisionnels plus conservateurs, ce qui ralentit leurs réponses.

Pour ce qui est de la dépression après 60 ans, ses effets sur le fonctionnement cognitif en général et sur les processus sémantiques en particulier ont été examinés. L'activation au sein du réseau sémantique n'est pas systématiquement rapportée comme altérée, bien que des études récentes aient montré une corrélation négative entre certains traits thymiques et la force de cette activation dans des tâches d'amorçage. En revanche, l'inhibition impliquée dans l'activation interactive semble affectée. Plusieurs recherches soulignent un déficit de mémoire de travail et de sémantique exécutive dans diverses tâches, ce qui suggère que la sélection sémantique est particulièrement vulnérable chez les personnes âgées dépressives.

Par ailleurs, la manière dont la MA provoque un déclin précoce de l'activation en mémoire sémantique, perturbant le rappel et l'organisation des concepts, a été détaillée. Les patients rencontrent des difficultés dans des tâches telles que la dénomination et l'association mot-image, révélant des déficits d'accès aux informations et une altération de l'intégrité des concepts en mémoire. La dégradation suit un schéma caractéristique, dans lequel les liens entre sous-catégories et les traits distinctifs se perdent prioritairement. Ce déficit résulte d'une détérioration partielle du réseau sémantique, compliquant l'accès à l'information, particulièrement dans les tâches nécessitant un traitement explicite.

Enfin, il apparaît que les processus de sélection et de récupération contrôlée en mémoire sémantique n'ont pas encore été mesurés de manière spécifique et distincte, que ce soit dans le contexte de la dépression chez les personnes âgées ou dans celui de la MA.

Chapitre 4 : Dépression, maladie d'Alzheimer et tests sémantiques

Le chapitre précédent a montré que la MA et la dépression survenant après 60 ans affectent significativement, mais différemment, le fonctionnement cognitif. Ces deux conditions impactent toutefois plusieurs domaines cognitifs de manière similaire, notamment l'apprentissage et la récupération en mémoire épisodique, l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire de travail (Alexopoulos et al., 2005; Alexopoulos et al., 2002; Amieva et al., 2004; Elderkin-Thompson et al., 2006; Elderkin-Thompson et al., 2011; Guarino et al., 2019; Hogge et al., 2008; Perry & Hodges, 1999; Thomas et al., 2009; Weintraub et al., 2012).

La MA entraîne des difficultés précoces de récupération affectant la mémoire sémantique. Ces difficultés, mesurables à travers des tâches telles que la dénomination et les associations sémantiques, résultent à la fois d'un déficit d'accès aux informations sémantiques et d'une détérioration progressive des concepts en mémoire. Cette détérioration se manifeste par une dégradation ordonnée du réseau sémantique (Adlam et al., 2006; Duarte, 2004; Giffard et al., 2001; Joubert et al., 2010; Laisney et al., 2010; Laisney et al., 2011; Rogers & Friedman, 2008; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016a).

En ce qui concerne la dépression chez les personnes âgées, des recherches mettent en évidence des perturbations dans la mémoire à long terme, attribuées à des altérations des fonctions exécutives et des stratégies de regroupement sémantique lors de l'encodage ou de la récupération (Elderkin-Thompson et al., 2006; Lamar et al., 2012). La dépression affecte également la fluence verbale, tant phonologique que sémantique, ce qui indique une atteinte sémantique plus marquée qu'attendu (Henry & Crawford, 2005). Par ailleurs, des études portant

sur les traits hyperthymiques et hypomaniaques ont mis en évidence une activation sémantique réduite (Labalestra, 2018) ainsi qu'une augmentation des efforts compensatoires pour l'inhibition sémantique, accompagnée d'activations neuronales spécifiques (Raucher-Chéné et al., 2018; Raucher-Chéné et al., 2017).

Le TCL, souvent associé à la phase prodromique de la MA, représente une condition intermédiaire. Ce syndrome, particulièrement dans son versant amnésique, se caractérise par des déficits de mémoire épisodique, avec une faible performance au rappel libre peu améliorée par des indices, malgré un encodage initial adéquat (Díaz-Mardomingo et al., 2017; De Rotrou et al., 2005; Dubois & Albert, 2004; Petersen et al., 1999). Ce sous-type est considéré comme le plus susceptible d'évoluer vers la MA.

Dépression, MA et TCL partagent des similitudes dans les déficits cognitifs observables, notamment en mémoire et en attention. Les symptômes dépressifs, souvent associés au TCL amnésique et aux premiers stades de la MA, influencent également l'évolution des troubles (voir chapitre 7, page 235). Cependant, les évaluations normées de la mémoire sémantique mettent en lumière des différences fondamentales. La MA se caractérise par une combinaison entre le déficit d'accès et la dégradation des concepts et des liens au sein du réseau sémantique (Brambati et al., 2009; Brambati et al., 2012; Brunet et al., 2011; Callahan et al., 2015; Joubert et al., 2020; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016a, 2016b; Simoes Loureiro et al., 2018), tandis que la dépression chez les personnes âgées entraîne des perturbations principalement liées aux composantes exécutives du processus d'accès (Cervera-Crespo et al., 2019; Elderkin-Thompson et al., 2011; Goodwin, 1997; Henry & Crawford, 2005). Cependant, des similitudes dans les atteintes seraient cohérentes avec les corrélats anatomiques des processus sémantiques exécutifs, associés à un réseau comprenant le cortex préfrontal inférieur, le gyrus temporal moyen postérieur et le sillon interpariétal (Binder et al., 2009; Hoffman, 2018; Venneri et al., 2008), des régions pouvant être atteintes à la fois par la dépression et par la MA. En particulier, les tâches seront attendues comme moins discriminantes si elle font appel à des processus exécutifs nécessaires à la récupération contrôlée d'informations moins saillantes (Chiou et al., 2018; Joyal et al., 2020).

Des différences de résultats pourront être anticipées en fonction des tâches cognitives utilisées, qui varient selon qu'elles sollicitent uniquement l'activation sémantique ou qu'elles intègrent également des processus exécutifs. Ainsi, des écarts significatifs sont attendus entre les patients atteints de MA et ceux souffrant de dépression. Ces observations conduisent à une question centrale : quelles distinc-

tions existent dans les mécanismes de récupération de la mémoire sémantique entre les personnes âgées atteintes de MA et celles souffrant de dépression ? Pour y répondre, la méta-analyse présentée dans ce chapitre explore ces différences à travers des tâches impliquant soit l'activation sémantique seule, soit une combinaison avec des processus exécutifs.

4.1 Revue systématique de la littérature et méta-analyse

Invernizzi, S., Bodart, A., Lefebvre, L., & Loureiro, I. S. (2023). The role of semantic assessment in the differential diagnosis between late-life depression and Alzheimer's disease or amnesic mild cognitive impairment : systematic review and meta-analysis. *European Journal of Ageing*, 20(1), 34.



The role of semantic assessment in the differential diagnosis between late-life depression and Alzheimer's disease or amnesic mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis

Sandra Invernizzi^{1,2} · Alice Bodart¹ · Laurent Lefebvre¹ · Isabelle Simoes Loureiro¹

Accepted: 25 July 2023 / Published online: 10 August 2023
© The Author(s) 2023, corrected publication 2023

Abstract

Object The cognitive complaints encountered in late-life depression (LLD) make it difficult to distinguish from amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and Alzheimer's disease (AD) based on an analysis of neurocognitive disorders. The hypothesis of the early impairment of semantic memory in AD and aMCI is considered a potential differential cognitive clue, but the absence of this impairment has not yet been confirmed in LLD.

Method Based on the PRISMA method, we systematically seek neuropsychological assessments of individuals with LLD, the present study included 31 studies representing 3291 controls and 2820 people with LLD. Wherever possible, studies that tested simultaneously groups with LLD, AD (or aMCI) were also included. The results of the group of neuropsychological tasks relying on semantic memory were analyzed in two groups of tasks with high- or low-executive demand. The mean average effect of LLD was calculated and compared to the incremental effect of aMCI or AD on the scores. Linear regressions including education, age, and severity and type of depression were run to seek their power of prediction for the mean average effects.

Results LLD has a medium effect on scores at semantic and phonemic fluency and naming and a small average effect on the low-executive demand tasks. Differences in education is a predictor of the effect of LLD on phonemic fluency and naming but not on semantic fluency or on low-executive demand tasks. Except for semantic fluency, aMCI did not demonstrate an incremental effect on the scores compared to LLD, while AD did, for all the tasks except phonemic fluency.

Conclusion Assessment of semantic memory can be a discriminating clue for the distinction between depression and Alzheimer's disease but some methodological variables are highly influential to the scores, especially education. However, high-executive semantic tasks alone do not allow us to clearly distinguish LLD from AD or aMCI, as both pathologies seem to have a largely dialectical influential relationship, but low-executive semantic tasks appear as more sensible to this pathological distinction.

Keywords A systematic review · Semantic memory · Neuropsychology · Late-life depression · Alzheimer's differential diagnostic · Fluency task · Meta-analysis

Responsible Editor: Matthias Kliegel.

✉ Sandra Invernizzi
Sandra.invernizzi@umons.ac.be

Alice Bodart
alice.bodart@umons.ac.be

Laurent Lefebvre
laurent.lefebvre@umons.ac.be

Isabelle Simoes Loureiro
isabelle.simoesloureiro@umons.ac.be

¹ Departement of Cognitive Psychology and Neuropsychology, University of Mons, Mons, Belgium

² Fonds National de La Recherche Scientifique, Brussel, Belgium

Introduction

It is now largely recognized that the cognitive profile of late-life depression (LLD) is affected in a manner that resembles what can be encountered in Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI).

AD is a major neurocognitive disorder encountering the criteria for a dementia syndrome listed in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition [DSM-V] and affecting the activities of daily life (Petersen 2016; Srinivasan 2014). When affected by the early stage of AD, the patient's most common results at the neuropsychological assessment demonstrate an impairment of episodic memory, language, attention, executive functions, and visuospatial abilities (Weintraub et al. 2012).

Furthermore, the prodromal phase of AD is often associated with MCI, which is determined by cognitive decline objectivated by normed tests, but for which the scores do not meet the criteria for dementia syndrome (Petersen et al. 1999). Not considered a neurodegenerative condition per se, MCI is itself a tricky condition that may or may not evolve into a neurodegenerative disorder (De Rotrou et al. 2005). Subdivided into four subtypes depending on the number of cognitive domains affected, MCI can exist as single-domain amnesic MCI (aMCI), multidomain amnesic MCI, single-domain non-amnesic MCI, and multidomain non-amnesic MCI (Díaz-Mardomingo et al. 2017). The focus of this paper is on the form of MCI that is currently identified as the most likely to progress to AD, namely aMCI, although the debate on the link between certain subtypes of MCI and their progression to one or another major neurocognitive disorder is still largely ongoing. Formerly identified as MCI of Alzheimer-type (Dubois and Albert 2004), also known as the hippocampal type, aMCI is essentially defined by an assessment of episodic memory with poor results at the free recall task, and an insufficient effect of cuing to help this recall despite adequate encoding.

In LLD, the extended damage to gray matter volume in the prefrontal, medial-temporal (Ballmaier et al. 2004; Kohler et al. 2010; Lamar et al. 2012), and subcortical cortices (Kohler et al. 2010; Lamar et al. 2012), results in cognitive impairment that also affects episodic memory (Elderkin-Thompson et al. 2006; Lamar et al. 2012) and executive functioning (Alexopoulos et al. 2005; Elderkin-Thompson et al. 2006; Henry and Crawford 2005; Morimoto et al. 2011; Rajtar-Zembaty et al. 2017; Snyder 2013), and, in a more secondary manner, attention (Lee et al. 2012; Rajtar-Zembaty et al. 2017), information processing (Lamar et al. 2012; Lee et al. 2012), learning (Lee et al. 2012), visuospatial (Lamar et al. 2012) and language (Rajtar-Zembaty et al. 2017) skills.

Consequently, these three pathological situations show important overlaps regarding discernible cognitive impairment. The diagnostic confusion is also increased by the fact that both aMCI and early stage of AD are frequently accompanied by important depressive symptoms that can influence the path of the disorder evolution, and by the fact that cases of LLD are sometimes considered as part of the prodromal phase of AD (for review see (Invernizzi et al. 2021)). The role of depression in the evolution from MCI to AD is an object of interesting research, especially about the key role of loneliness (see Lara et al. 2019; Rozzini et al. 2008).

A possible improvement to the differential diagnosis would be the assessment of semantic cognition, according to its very specific impairment in AD and aMCI (Brambati et al. 2009, 2012; Brunet et al. 2011; Callahan et al. 2015; Joubert et al. 2020; Simoes Loureiro and Lefebvre 2016a, b).

Semantic cognition enables the retrieval and use of our general knowledge of the world by combing activation in the semantic representation system (Binder et al. 2009; Hoffman 2018; Jefferies et al. 2020), an executive processes allowing the controlled retrieval of less salient semantic information (Hoffman 2018) and the selection or inhibition of task-relevant aspects of semantic knowledge (Chiou et al. 2018; Hoffman 2018; Joyal et al. 2020). The activation of the semantic representation system is an automatic process almost sufficient for ongoing tasks requiring dominant or highly accessible semantic information (Chiou et al. 2018; Jefferies et al. 2020; Teige et al. 2018). However, the executive contribution to semantic retrieval includes more controlled processes that are increasingly needed when less easily accessed aspects of knowledge are required (Chiou et al. 2018; Jefferies et al. 2020; Teige et al. 2018).

As these elements of semantic cognition rely on distinct but interacting brain regions (Copland et al. 2007; Joyal et al. 2020; Raucher-Chene et al. 2018, 2017), the full processing of semantic cognition can be almost equally impaired by a broad number of neuropathological conditions, while the separate subprocesses should be more specifically impaired by some conditions and not others.

First, the activation of the semantic representation system (Binder et al. 2009; Hoffman 2018; Jefferies et al. 2020) is expected as being affected only by AD (or aMCI). Indeed, this activation relies on the anterior temporal cortices (Binder and Desai 2011; Binder et al. 2009; Jefferies et al. 2020; Sami et al. 2018; Venneri et al. 2008) and parahippocampal regions damaged by the neuropathological injuries of AD (Venneri et al. 2008). For a review of neuroanatomical correlates of semantic impairment in AD, refers to Venneri et al. (2008).

Secondly, the executive processes allowing semantic retrieval are associated with a network comprising the inferior prefrontal cortex, posterior middle temporal gyrus, and

interparietal sulcus (Binder et al. 2009; Hoffman 2018; Venneri et al. 2008). Many psychopathological or neuropathological diseases including LLD and AD can damage one of these brain regions. Consequently to the neural differentiation, when it comes to the impairment of these subprocesses by LLD and AD, one must expect that both activation of the semantic representation system (concepts and links) (Laisney et al. 2009, 2011; Simoes Loureiro and Lefebvre 2016a, b) and executive processes of semantic retrieval will be impaired in AD, while only executive processes will be touched by LLD. Indeed, the regions involved in the activation of the semantic representation system, namely, the anterior temporal cortices (Binder and Desai 2011; Binder et al. 2009; Jefferies et al. 2020; Sami et al. 2018; Venneri et al. 2008) and parahippocampal regions, have not been reported to be affected by the neuropathological consequences of LLD. This leads to the expectation that if LLD affects semantic retrieval competencies it is most likely related to the dysexecutive consequences of the loss of volume of the superior frontal gyrus and ventromedial frontal cortex (Alexopoulos et al. 2005; Boccia et al. 2015; Morimoto et al. 2011). It is admitted that LLD affects the domain-general executive selection system involved in inhibition tasks, such as the Stroop test (Hoffman 2018), and that impaired results in recall tasks in LLD rely on impairment of the semantic executive (clustering) implied in the encoding phase of the task (Elderkin-Thompson et al. 2006; Lamar et al. 2012).

This opportunity to discriminate the semantic impairment due to AD or LLD then requires investigating in which manner these two pathological situations' cognitive impairments are reflected in the performance of semantic-based neuropsychological tasks. Following the above reasoning, it becomes relevant to consider the use of these neuropsychological tests in medical practice. To do so, let us consider two different types of tests that involve mainly, even if among other cognitive resources, semantic knowledge while attempting to assume that certain tasks can be completed with minimal contribution from executive semantics, while others are highly dependent on it.

In this systematic review of literature, we will consider that semantic cognition can therefore be assessed with two main groups of neuropsychological tests, which require more or less one of both semantic retrieval subprocesses: activation in the semantic representation system (Binder et al. 2009; Hoffman 2018; Jefferies et al. 2020), and executive processes.

The first group of tasks involves both the activation of the semantic representation system and an important contribution of executive processes. It includes mainly confrontation naming and verbal fluency tasks. Confrontation naming (e.g., Boston Naming Test (Kaplan et al. 2001), DO 80, or LEXIS denomination subtest (de Partz de Courtray et al. 2001)) is a task requiring the name of a given image and

assessing the capacity to retrieve the meaning of a concept and its lexical label. Recognition via the activation of the semantic representation system also requires an executive contribution to actively retrieve the lexical label for the verbal production of the answer (Higby et al. 2019). However, in neuroimaging research seeking the correlations between brain region disruptions in AD and impaired results in confrontation naming, Domoto-Reilly et al. (2012) demonstrated that, even if a general relationship could be demonstrated with a region of interest distributed between the frontal, parietal, and temporal cortices, thinning of the left anterior temporal lobe (directly linked to semantic representation system) was more highly correlated with impaired naming performance (Domoto-Reilly et al. 2012).

The verbal fluency task, which is almost always included in general cognitive assessments, is auto-initiated, sometimes classified as a semantic measure or a language measure, or a measure of executive functioning. In fact verbal fluency is all of these, because to perform it (to produce the maximum of words according to a given rule), either phonemic (all words have to start with the same letter) or semantic (all words have to belong to a given category), one needs to activate the lexicosemantic network (by activation of the semantic representation system), but also to maintain and refresh information in the working memory with an important contribution from the executive functions (Henry and Crawford 2005, 2004). The participant has to self-initiate the retrieval, keep track of the responses already given, and inhibit responses that are inappropriate and switch to another group of concepts when the first one is exhausted (e.g., in semantic fluency "animals," switching from house pets to farm animals). Despite this multi-determined aspect of fluency, at bases, it is first of all impossible to perform without functional access to the semantic representation system. It has been extensively studied in healthy elderly individuals and patients with AD through various meta-analyses (Henry and Crawford 2004; Laws et al. 2007, 2010). Regarding the healthy elderly, it is assumed that they have better verbal fluency performance in the semantic task than in the phonemic task, and that this advantage persists over time (Charles et al. 2019; Vaughan et al. 2016). Regarding AD, two meta-analyses (Henry and Crawford 2005, Laws et al. 2007) showed that the effect for both AD (Laws et al. 2007) and LLD (Henry and Crawford 2005), the deleterious effect on semantic fluency was significantly larger than on phonemic fluency (and confrontation naming) which is the inverse result of healthy aging participants. Notice that the samples in Henry and Crawford's research were composed of adults and not the elderly (age: 52.7 ± 13.69) (Henry and Crawford 2005) and that the authors have shown that the contradictory results are essentially the consequence of methodological artifacts (highly influenced by intra-individual variables such as education or lexical background) and may partly reflect

executive dysfunction, but also be a consequence of more generalized cognitive impairment (Henry and Crawford 2005). The effect of LLD on the results of verbal fluency and confrontation naming is however still unclear (Balsamo et al. 2018; Henry and Crawford 2005; Lee et al. 2012).

The second group includes tasks that allow to reduce of as much as possible cognitive (and especially executive) contributions, other than activation of the semantic system. It regroups the tasks that are not auto-initiated. In this category are semantic pairing and classification, designation and recognition tasks, lexical decision tasks, semantic knowledge, and vocabulary descriptions. Semantic pairing tasks require pairing images based on their semantic relationships (e.g., Pyramid and Palm Tree Test (Klein and Buchanan 2009), Camel and Cactus Test (Adlam et al. 2010)) while in classification the participant must classify images among superordinated categories (e.g., classification in Cambridge Semantic Memory Test Battery (Adlam et al. 2010) or LEXIS subtest (de Partz de Courtray et al. 2001), Size Weight Attribute Test (Warrington and Crutch 2007)). A particular type of recognition task is the lexical decision tasks (e.g., Spot-the-word (Baddeley et al. 1993)) in which participants see pairs of items comprising one word and one non-word and must identify the word. Yuspeh and Vanderploeg (2000) suggested that spot-the-word is a useful additional measure to estimate premorbid intelligence (Yuspeh and Vanderploeg 2000). When used as a semantic assessment, this usefulness can be argued against by the fact that in AD, patients are able to discriminate a word from a non-word, even if the meaning of the word is lost.

Semantic knowledge questionnaires consist of multiple choices about concepts, either about their subordinated category or their features (e.g., the Semantic Knowledge Questionnaire (Simoes Loureiro and Lefebvre 2015)) and can also contain questions about famous persons or famous public events. Last of this group are the vocabulary (e.g., Mill Hill Vocabulary Scale (Colman 2009)) and similitude tasks, often part of the verbal subtests in general intelligence scales (e.g., Wechsler Adult Intelligence Scale (Hartman 2009)). Note that in the literature, including research presenting a general cognitive assessment, some studies present the same tests exposed in this paragraph, not as part of a semantic, but as part of a language variable (Butters et al. 2004; Hoffman 2018; Yuspeh and Vanderploeg 2000). The responses for the tasks of this first group are demonstrated as being affected by the early stages of AD (Adlam et al. 2010; Croisile et al. 2011; Hernández et al. 2008; Perri et al. 2019, 2012; Zanino et al. 2015) and MCI (Belanger and Belleville 2009; Joubert et al. 2020; McLaughlin et al. 2014) while the issue of their impairment in LLD is rarely examined.

Given this information, several questions arise. Firstly, is it possible to detect an effect of LLD on the scores on the semantic evaluation tests? Secondly, is it possible to

discriminate between an effect of LLD on the tests that are included in the first and second groups? Finally, when studies compare LLD to AD (or aMCI), will the effect on semantic test scores be significantly different between the two conditions? To answer the first question, we systematically searched studies enabling us to identify outcomes at the semantic assessments of groups of patients with LLD, compared to elderly adults without cognitive impairment. To answer the second question, the results of these tests have been analyzed comparatively according to their belonging to the first or second group. To answer the last question, we also searched the literature for articles that compared the results of groups of LLD to those of groups of AD (or aMCI) within the same research, in order to see if the effect of AD (or aMCI) on these results was significantly greater than that of LLD.

Method

This systematic review was conducted following the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Liberati et al. 2009) and the guidelines for the contents of a Cochrane diagnostic test accuracy protocol (Deeks et al. 2013). The final protocol of the systematic review was submitted for registration at the PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews on July 13, 2021 (register code CRD42021266476). The management of methodological steps was performed using Excel and EndNote. Intermediate tables are provided upon request.

We applied two different research strategies. The first search strategy was designed to find research enabling to identification outcomes at the semantic assessments of groups of patients with LLD, compared to elderly adults without cognitive impairment or depressive symptoms. The research identified with this strategy were included to answer the two first questions; is it possible to detect an effect of LLD on the scores on the semantic evaluation tests, and is it possible to discriminate between an effect of LLD on the tests that are included in the first and second groups? The second research strategy allowed us to identify studies that compare LLD to AD (or aMCI) to see if the effect on semantic test scores is significantly different between the two conditions.

The accepted format was non-interventional psychophysiological research, written in English or French, including case-control and cross-sectional studies. Longitudinal or retrospective studies were also included if they allowed for the extraction of a neuropsychological measurement of the groups when they were over 60 years old. To be included, the research must provide at least one measure of semantic or semantic-executive tests for at least two groups: LLD and

control, LLD and AD, or LLD and MCI. Note that the presence of data regarding LLD was the main inclusion criterion. Research with results of AD (or aMCI) were included only if they allowed a direct comparison with a group with LLD, otherwise they were not included (and will be the object of a different systematic review by the same research team). Were excluded or the review articles that (1) did not use a semantical assessment or used a semantical assessment not validated by a previous publication, (2) allowed only the extraction of data for a population under 60 years old, (3) did not include a possibility of relating semantical data with a LLD group, (4) included only an AD or aMCI population without an LLD group, (5) included only a group of LLD without a control group, (6) were meta-analyses or systematic reviews.

As reported in the flow chart (Fig. 1), at the end of the selection procedure, 55 articles were selected by two independent researchers who evaluated the quality of the selected research based on the criteria decided in the research protocol registered on PROSPERO. The quality assessment frame was created by the research team, and quality criteria were determined to identify the risks of selection and diagnostic bias, the possible presence of confounders for data, and the accuracy of data collection and statistical analysis. Studies were excluded from the review because they did not meet the criteria for individual selection or were not representative of the target population. Twenty-four studies were removed because they did not meet one of the quality criteria (Fig. 1), and a systematic review of the content was conducted on 31 articles.

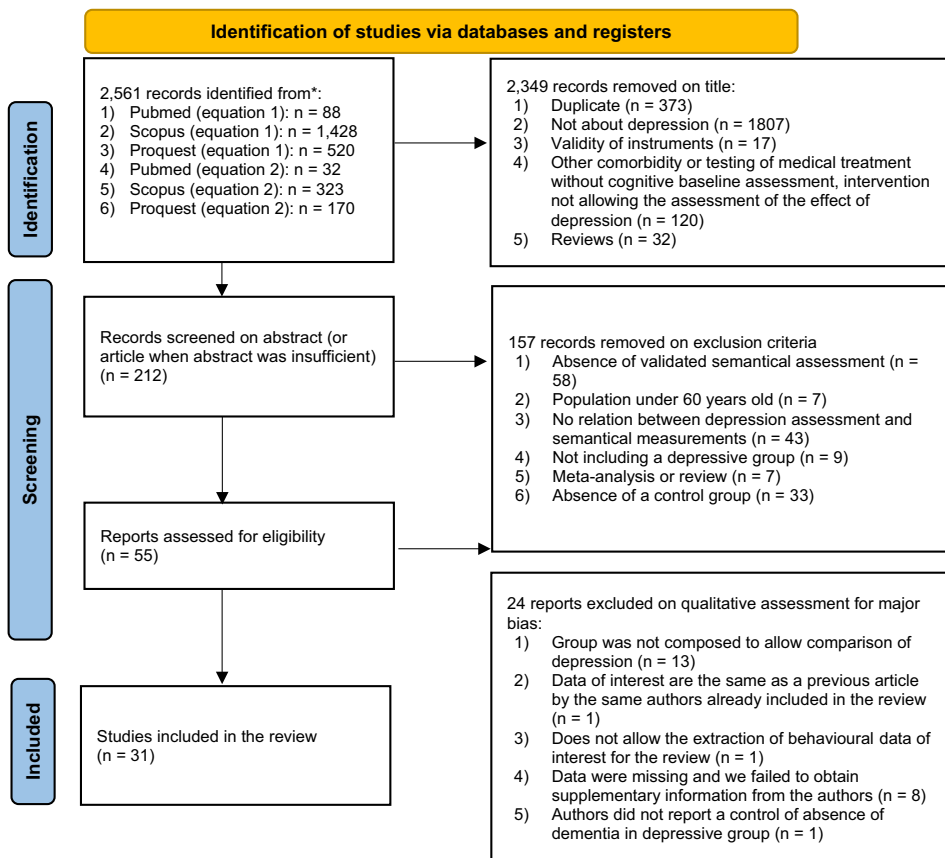


Fig. 1 PRISMA Flow diagram of study screening and selection. *Note.* The first round of selection was performed at the beginning of the systematic review process in August 2021 with no limitation in years

of publication. A second round of research was performed at the end of the systematic review process in June 2022 with a limitation on articles published in 2021 or 2022

Data extraction and analysis

R scripts and detailed databases are accessible on Open Science Framework (OSF): https://osf.io/evrwf/?view_only=935fb2bcf5aa487f90ec22a034835b0a

We systematically extracted from the 31 articles (presented in Table 1) the number of participants of each group and, in means and standard deviations, the ages, degree of depressive symptoms, quality of depression, level of education and information about the diagnosis of depression. When the studies included only groups with LLD (and no groups of AD and aMCI), we reported the information about the control of non-dementia. When the studies also included groups with aMCI or AD, we reported information about the quality of these diagnosis. The complete table of data extracted from the articles are available on OSF. From these 31 studies we extracted 52 groups comparisons; 31 comparisons between LLD and control groups, 7 comparisons between aMCI and LLD groups, and 4 comparisons between AD and LLD groups. We compared results at the tests of semantic ($n=50$) and phonemic fluency ($n=36$), and confrontation naming ($n=30$), corresponding to the first group of tasks that involves both the activation of the semantic representation system and an important contribution of executive processes. For the second group of tasks that rely more directly to the activation of the semantic system, we extracted the subtest of the language of the ACE-R (Mioshi et al. 2006) ($n=3$), the Pyramid and Palm Tree Test (Klein and Buchanan 2009) ($n=9$), the spot-the-word (Yuspeh and Vanderploeg 2000) ($n=3$), the similarities subtest of the *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) ^[65] ($n=2$), vocabulary subtest of the *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI) (McCrimmon and Smith 2013) ($n=3$), and the vocabulary subtest of the WAIS (Hartman 2009) ($n=1$). All the tests of the second group were aggregated together in the same analysis of the gathered effect.

Statistical analysis

Meta-analysis of the results was conducted using the metafor package (Viechtbauer 2010) with a random effects model using the rma function. The preferred choice for the random effects meta-analytic model was decided due to the important differences in sample sizes between studies and between groups within studies, which allowed us to assume random variation in the effect of interests among studies. Moreover, Viechtbauer (2010) recommended the choice of a random effects model to correct a plausible selection bias, which is the consequence of the absence of unpublished studies in our selection of research (Viechtbauer 2010). Unlike the fixed-effects model, which provides an inference only suitable for the sample of selected studies, the random effects model provides an inference about the average effect in the

entire population of studies from which the included studies are assumed to be a random selection (Viechtbauer 2010).

The observed measure is the *weighted average effect*, expressed with the Hedge's g (Hedges 1981) and its derived prediction interval (95% *IC*). This result is reported with the p -value of significance calculated using a Z score. The 95% prediction interval provides the range in which the point estimate of 95% of future studies will fall, assuming that true effect sizes are normally distributed throughout the domain (Borenstein et al. 2009). The heterogeneity between studies included in one calculation of the combined effect was reported using the I^2 value of heterogeneity (Higgins and Thompson 2002). This value reports the amount of variability that cannot be justified by the sampling differences between the studies. According to the rule of thumb, the heterogeneity is considered as low ($I^2=25\%$), moderate ($I^2=50\%$) or substantial ($I^2=75\%$).

Since sampling variation is important between and within studies, the combined effect size was calculated with the SMDH function for the *standardized mean difference* with heteroscedastic population variances in the two groups (Bonett 2009). The effect sizes are reported in Tables 2, 3, 4 and 5. For the fluency and naming tasks, a single effect size on each test was calculated. For the tests of group two, given their small number, a pooled effect size was measured for all the tests. In Table 2 and 3 the effects of LLD compared to a control group are reported, and in Tables 4 and 5 the differences in effects between the depressed groups and the groups with either aMCI or AD are reported. As explained above, this research did not include direct comparisons between aMCI or AD and control groups, as the aim of this research was either to measure the effect of LLD or to identify a direct comparison between the conditions (LLD vs aMCI/AD).

Due to the high level of heterogeneity in the comparisons between LLD and control groups, we used a model of linear regression to seek the influence of the side-variables age, level of depressive symptoms and level of education. To do so, we calculated three ratio indexes (y_{Age} , y_{Edu} and y_{DS}) as the proportion between the value in the control group minus the value in the experimental group, divided by the value in control group. Analysis were run with the lmer (Kuznetsova et al. 2015) and the afex (Singmann et al. 2015) packages. We introduced in the model the medium effect size of depression on the results at the tests (y_i calculated with the SMDH function) as the dependent variable; the three ratio index (y_{Age} , y_{Edu} and y_{DS}) as fixed independent variables, and the specificity of LLD group (e.g., Major, minor, late onset, persistent, remittent, insistent, subsyndromal, dysthymia) as random effects. First, the structure of the mixed-effect modelling was determined by structuring a full model that included the fixed effects of interest and the random effects. The full model was then challenged with an ANOVA-like table for tests of random

Table 1 Thirty-one review articles with first author, year of publication, group characteristics, type of results reported, reference for the diagnostic of depression, and scale of depressive symptoms

First author, year	Groups	Diagnostic criteria LLD	Dep. scale	Extracted tests	RB1	RB2	RB3
Ravdin et al. (2003)	LLD moderate	Symptoms	GDS 30	Semantic fluency; phonemic fluency	*	*	
Butters (2004)	LLD	DSM IV	SCID	Semantic fluency; pho- nemic fluency; nam- ing; spot-the-word			
Elderkin-Thompson (2006)	LLD	DSM IV	HDRS	Semantic clustering in recall			*
Mah (2017)	LLD	DSM V	GDS 15	Semantic fluency; pho- nemic fluency; nam- ing; Wais vocabulary			
Fischer (2008)	LLD	DSM IV	GDS 30	Semantic fluency; phonemic fluency; similarities; Wais similitudes			
Avila (2009)	LLD (high—low edu- cation)	DSM IV	HDRS	Semantic fluency; phonemic fluency			
Dillon (2009)	LLD early onset LLD late onset	DSM IV	HDRS	Semantic fluency; phonemic fluency; naming			
Barabassy (2010)	LLD	DSM IV	MADRS	Semantic fluency; naming			*
Parra et al. (2010)	LLD AD	DSM IV	GDS 30	Semantic fluency; phonemic fluency	*	*	
Brunet (2011)	LLD aMCI aMCI D +	DSM IV	GDS 30	Semantic fluency; phonemic fluency; naming; PPTT			
Dillon (2011)	Dysthymia Subsynd. LLD LLD due to AD	DSM IV	HDRS	Semantic fluency; phonemic fluency; naming			
Elderkin-Thompson (2011)	LLD	DSM IV	HDRS	Semantic fluency; phonemic fluency			
Jungwirth (2011)	LLD	DSM IV	HDRS 17	Semantic fluency			
Alves (2012)	LLD	DSM IV	GDS 15	Semantic fluency; naming			
Lim et al. (2012)	LLD	DSM-IV TR	HDRS 17	Semantic fluency; naming			
Tam and Lam (2012)	LLD MCI	DSM IV	HDRS 24	Semantic fluency			*
Callahan (2015)	LLD aMCI aMCI D +	DSM IV	GDS 30	Semantic fluency; phonemic fluency; naming; PPTT			
Koenig (2015)	Euthymic	DSM IV	HDRS 17	Semantic fluency; pho- nemic fluency; nam- ing; spot-the-word			
Rotomski (2015)	LLD						

Table 1 (continued)

First author, year	Groups	Diagnostic criteria LLD	Dep. scale	Extracted tests	RB1	RB2	RB3
	AD	ICD 10	not referred	Semantic fluency phonemic fluency subtest language ACE R	*	*	
Beckert (2016)	LLD	DSM IV	GDS 15	Semantic fluency; phonemic fluency; naming; subtest language ACE R			*
Callahan (2016)	LLD aMCI aMCI D +	DSM IV-R	GDS 30	Semantic fluency; phonemic fluency; naming; PPTT			
da Costa Dias (2017)	LLD	DSM IV	GDS 15	Semantic fluency; naming			
Rajtar-Zembati (2017)	LLD	DSM V	GDS 15	Semantic fluency; phonemic fluency			*
Esteves (2019)	LLD	Symptoms	GDS 15	Semantic fluency; phonemic fluency; naming	*		*
Morin et al. (2019)	LLD	DSM IV	HDRS 24	Semantic fluency; phonemic fluency; naming; Wais similarities			
Olaya et al. (2019)	LLD lifetime LLD remittent LLD incident LLD persistent	DSM IV	SCID	Semantic fluency	*	*	*
Lin et al. (2020)	LLD	DSM V	GDS 15	Semantic fluency			
Muniswamy et al. (2020)	LLD	DSM IV R	GDS 30	Semantic fluency			*
Faoro (2021)	LLD	Symptoms	GDS 30	Semantic fluency; naming; wais vocabulary	*		
Ramos-Henderson et al. (2021)	LLD	Symptoms	GDS 15	Semantic fluency; phonemic fluency	*	*	
Liu et al. (2022)	LLD early onset LLD late onset	DSM IV	GDS 15	Phonemic fluency; naming			

Note. Groups: identification of the pathological groups for which data were extracted in the meta-analysis. Diagnostic criteria LLD: referred criteria of diagnostic for Major Depression; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DMS), version 4 (IV), 4 revised (IV R) and 5 (V); International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD 10), or not stated, but only referred to according to the threshold of significance of the depressive scale (Symptoms). Dep. scale represents the depression scales reported by the authors to measure the level of depressive symptoms, including the geriatric depression scale (GDS), the Hamilton depression rating scale (HDRS), the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID). Risks of bias are indications of the fact that researches do not entirely respect the non-exclusion criteria of quality of the research; (1) do not state the precise condition of LLD diagnostic of the level of depressive symptoms of the pathological group; (2) state control of non-dementia but do not provide the precise criteria of control; (3) data about the results of the control group were missing and managed by statistical procedure

Table 2 Standardized mean difference between Control and LLD groups on the results of the tasks

41 studies including LLD and control						
	Control			LLD		
N	5972			2561		
Age	69.57 (6.52)			69.48 (7.06)		
Education	11.46 (3.48)			10.53 (3.85)		
Dep. Sympt	2.67 (2.37)			13.26 (4.8)		
			Degree of freedom	Effect size Hedge's g (95% CI)	p-value	Heterogeneity (I^2)
Phon. fluency (high-exe.)	27.44 (6.9)	24.55 (7.28)	23	0.46 (0.28 to 0.63)	0.001	81.03%
Sem. fluency (high-exe.)	22.34 (5.5)	20.03 (5.84)	34	0.46 (0.32 to 0.57)	0.001	79.90%
Naming (high-exe.)	36.74 (4.25)	32.92 (6.46)	21	0.54 (0.36 to 0.73)	0.001	79.69%
PPTT (low-exe.)	42.77 (1.91)	42.77 (2.84)	2	0.23 (−0.17 to 0.63)	ns	0%
Spot-the-word (low-exe.)	50.37 (7.66)	47.46 (9.24)	3	0.13 (−0.08 to 0.42)	0.03	66.52%
Vocabulary (low-exe.)	46.43 (11.46)	41.87 (9.51)	3	0.44 (0.14 to 0.73)	ns	0%
Similarities (low-exe.)	16.35 (2.99)	16.84 (2.54)	1	0.24 (−1.13 to 0.64)	0.02	81.43%
ACE-R Language (low-exe.)	23.56 (2.17)	23.21 (2.73)	0	0.14 (−0.12 to 0.41)	ns	0%
Semantic cluster (low-exe.)	1.70 (0.90)	1.25 (1.15)	1	0.45 (0.18 to 0.73)	ns	0%
pooled low-exe. tasks	39.91 (6.90)	37.88 (6.70)	13	0.20 (0.05 to 0.34)	0.01	44.32%

Table 3 Linear regression models for prediction of the average effect of LLD on the tasks

Average effect of LLD on:	Fitted regression model	Significance of overall regression
Semantic fluency	$= 0.48 + 0.65*yEdu - 0.006*yDS + 2.54*yAge$	$R^2 = 0.02$, $F(3.42) = 0.35$, $p = 0.78$ (ns)
Phonemic fluency	$= 0.32 + 1.66*yEdu - 0.84*yDS + 0.24*yAge$	$R^2 = 0.27$, $F(3.28) = 3.37$, $p = 0.03$
Naming	$= 0.48 + 1.80*yEdu + 0.02*yDS - 6.90*yAge$	$R^2 = 0.33$, $F(3.26) = 4.20$, $p = 0.01$
Pooled low-executive tasks	$= 0.21 + 0.46*yEdu - 0.03*yDS - 5.32*yAge$	$R^2 = 0.11$, $F(3.17) = 0.71$, $p = 0.55$ (ns)

This table report the results of the multiple linear regression used to test if the difference between LLD and control groups regarding the level of education (yEdu), of depressive symptoms (yDS) and mean age (yAge) significantly predict the average effect of LLD on the tasks of semantic fluency, phonemic fluency, naming and the pooled effect of the low-executive tasks. The fitted models were only significant for phonemic fluency and naming. (ns) indicates a p-value non significant.

effect terms in the model and simplified until all the remaining intercepts and slopes of random effects were considered as significantly useful for the model.

Results

Effect of LLD on high- and low-executive semantic tasks

The results in Table 2 show the pooled effects of depression compared to control participants of the same average age and education level. We see that scores on the fluency and naming tasks are significantly affected by depression, but in each case with substantial heterogeneity between studies, which cannot be due to differences in sample sizes within each study.

We see in the same table that the tasks in low-executive group are also affected by depression, but with a smaller effect size, however, related to studies with less heterogeneity ($I^2 = 44.32\%$). The detail of this pooled result for the low-executive tasks should, however, be considered with caution, as it is dependent on very small numbers of research. When examined in detail, we see that several of these low-executive tasks are not significantly affected by depression, such as the PPTT, the vocabulary of the intelligence scales, the language sub-score of the ACE-R and the semantic cluster in a free recall task.

To investigate the possible sources of heterogeneity across studies, we performed linear regressions in which the dependent variable was the effect size of depression on the fluency, semantic and phonemic, naming and low-executive tasks, and the independent variables were the ratios calculated to represent the magnitude of the differences in

Table 4 Standardized mean difference between control and LLD groups, and between LLD and aMCI groups on the results of the tasks

7 studies including LLD and aMCI										
					Control		LLD		aMCI	
N					375		73		142	
Age					69.84 (6.21)		71.47 (9.36)		70.55 (7.07)	
Education					12.16 (3.42)		11.31 (3.68)		11.24 (3.70)	
Dep. Sympt					3.11 (2.76)		12.31 (4.81)		10.49 (5.37)	
High-executive tasks:							Degree of freedom	Hedge's g (95% CI)	p-value	Heterogeneity (<i>I</i> ²)
Phonemic Fluency	28.25 (8)	23.88 (9.03)	23.28 (9.28)	Ctrl//aMCI	6	0.52 (0.28 to 0.76)	0.001	0%		
				Ctrl//LLD	6	0.42 (0.18 to 0.66)	0.02	0%		
				LLD//aMCI	6	−0.01 (0.24 to −0.76)	ns	0%		
Semantic Fluency	14.7 (5.79)	12.67 (6.53)	10.25 (3.16)	Ctrl//aMCI	6	0.97 (0.62 to 1.33)	0.001	51.14%		
				Ctrl//LLD	6	0.39 (0.14 to 0.64)	0.001	0%		
				LLD//aMCI	6	0.29 (0.04 to 0.55)	0.02	6.42%		
Naming	16.06 (1.48)	14.29 (3.25)	15.09 (1.63)	Ctrl//aMCI	6	0.49 (0.26 to 0.73)	0.001	0%		
				Ctrl//LLD	6	0.43 (0.19 to 0.67)	0.001	0%		
				LLD//aMCI	6	0.04 (0.45 to −0.36)	ns	61.82%		
Low-executive tasks:										
PPTT	49.88 (1.83)	48.87 (2.64)	47.88 (2.35)	Ctrl//aMCI	5	0.65 (0.10 to 1.21)	0.03	78.25%		
				Ctrl//LLD	5	0.21 (−0.04 to 0.47)	ns	0%		
				LLD//aMCI	5	−0.28 (−0.73 to 0.15)	ns	61.47%		
Vocabulary	56.87 (6.01)	49.23 (10.20)	53.73 (5.01)	Ctrl//aMCI	0	0.55 (−0.13 to 1.26)	ns	—		
				Ctrl//LLD	0	0.89 (0.15 to 1.92)	0.01			
				LLD//aMCI	0	0.54 (−0.16 to 1.26)	ns			
Pooled low-exe. tasks	50.88 (2.24)	48.92 (3.72)	48.72 (2.73)	Ctrl//aMCI	6	0.64 (0.16 to 1.11)	0.008	73.57%		
				Ctrl//LLD	6	0.28 (0.05 to 0.52)	0.02	0%		
				LLD//aMCI	6	−0.17 (−0.79 to 0.26)	ns	65.51%		

age, education and depression level between the groups. The larger these ratios are, the greater the difference in the target data (e.g., education level) between the LLD group and the control group within the same study. We also ran these regressions in mixed fixed-effect, random effect models, where the random effect was the specific type of depression reported in each study (late onset, major, minor, subsyndromal, persistent, incident, remittent, lifetime, dysthymic, euthymic). For each mixed linear regression (semantic fluency, phonemic fluency, naming, low-executive), a maximum likelihood ratio analysis showed that the model including this random effect of the specific type of depression

did not better explain the variance of the effect sizes than a model including only the fixed effects of the ratios age, education level and level of depressive symptoms. Therefore, the presented results are the outcomes of the linear regressions including only the fixed effects.

The outcome of these linear regressions, presented in Table 3, shows that the models are only significant in predicting the effects of LLD on phonemic fluency and naming tasks. When we observe the levels on these linear regression, we can see that the variable yEdu (difference in education level between the LLD group and the control group) significantly predicts the effects on the

Table 5 Standardized mean difference between control and LLD groups, and between LLD and AD groups on the results of the tasks

4 studies including LLD and AD												
					Control		LLD		AD			
N					287		264		292			
Age					68.96 (6.54)		69.83 (7.85)		71.93 (6.89)			
Education					10.57 (3.17)		9.60 (4.18)		11.15 (3.41)			
Depr. Symptoms					1.90 (1.70)		17.18 (6.36)		16.60 (5.80)			
High-executive tasks:					Degree of free- dom		Hedge's g (95% C.I.)		p-value		Heterogeneity (<i>I</i> ²)	
Phonemic fluency	10.36 (2.52)	7.07 (3)	5.09 (2.46)	Ctrl//AD	2	1.76 (0.88 to 1.46)		0.001	0%			
				Ctrl//LLD	2	1.23 (0.97 to 1.50)		0.001	0%			
				LLD//AD	2	−0.002 (−0.27 to 0.27)		ns	10.32%			
Semantic fluency	12.15 (3.65)	9.19 (2.65)	6.14 (2.47)	Ctrl//AD	2	1.65 (1.26 to 2.04)		0.001	24.91%			
				Ctrl//LLD	2	0.55 (−0.55 to 1.65)		ns	92.05%			
				LLD//AD	2	1.37 (0.89 to 1.85)		0.001	50.22.%			
Naming	51.60 (4)	44.50 (7.20)	37.40 (10.10)	Ctrl//AD	0	1.81 (0.98 to 2.46)		0.001	/			
				Ctrl//LLD	0	1.20 (0.62 to 1.78)		0.001				
				LLD//AD	0	0.79 (0.14 to 1.44)		0.01				
Low-executive tasks:												
ACE-R language	23.56 (2.17)	23.21 (2.73)	17.21 (4.04)	Ctrl//AD	0	1.94 (1.57 to 2.33)		0.001	/			
				Ctrl//LLD	0	0.14 (−0.12 to 0.41)		ns				
				LLD//AD	0	1.73 (1.38 to 2.08)		0.001				

phonemic fluency task ($\beta = 1.66$, $p = 0.02$) and the naming task ($\beta = 1.80$, $p = 0.04$), while the variable yAge significantly predict the effects on the naming task ($\beta = -6.90$, $p = 0.02$). Ratios related to level of depressive symptoms did not predict these results.

Incremental effect of aMCI and AD on high- and low-executive tasks

Tables 4 and 5 show the results of the averaged effects when, in the same research, LLD groups were compared with both control and pathological groups suffering from either aMCI (Table 4) or AD (Table 5). The outcomes of Table 4 show that aMCI has no additional effect on the scores of the different tasks compared to the effect of LLD on these tasks. The only notable exception is semantic fluency, for which we see a significant medium-sized effect of the aMCI compared to the LLD. We interpret these results as showing that, apart from semantic fluency, none of the listed tasks show a different effect of the aMCI on individuals' performance or allow them to be distinguished from LLD results.

Table 5 shows that, except the phonemic fluency task, all the tasks considered show a significant effect of AD on the results when compared to LLD results. Our interpretation of this result is that phonemic fluency is not a task that shows

a significant difference in results between LLD and AD, but that the semantic fluency, naming and language subtest of the ACE-R do.

Comparison of results on high-executive tasks and methodological differences in studies

The aggregate means show that scores at phonemic, semantic fluency and naming are affected by the LLD status. However, for semantic fluency, if we compare aMCI groups to LLD groups, the aMCI has a significant incremental effect on the impairment of outcomes. This additive effect of the aMCI on LLD scores is not true for the phonemic fluency and naming tasks. This means that when the groups are tested with these three tasks, semantic fluency will show a marked difference between aMCI and LLD scores, while phonemic fluency and naming will produce scores that are equivalently impacted by both the aMCI and LLD. When comparing AD groups to LLD groups, AD has a significant incremental effect on semantic fluency and naming scores impairment, but not on phonemic fluency. In other words, in the identified studies, the semantic fluency or naming task significantly discriminated between AD and LLD scores but the phonemic fluency task did not.

The results on semantic fluency are coherent with a previous meta-analysis conducted by Henry and Crawford (2004), which showed that the adverse effect of AD on the performance of these tasks was greater than that of depression, although the meta-analysis included younger adults in the depressed groups, whereas our purpose was to assess the specificity of age in LLD.

We identified substantial heterogeneity between the studies included in the calculation of the pooled effect of LLD (when compared to the control group) for the results of the semantic, phonemic fluency and naming tasks. The linear regression model that explored the effect of age, level of depressive symptoms and level of education on these scores showed that level of education predicts the effect of depression on scores on these three tasks. To do this, we calculated ratios representing the magnitude of the difference in these variables between the LLD group and the control group for each study and introduced these ratios as variables in a linear regression to see which one best predicted the effect sizes of LLD on outcomes. Only the ratio of the difference in education level showed a significant effect in all three models.

This influence of education level on scores at semantic fluency was not true for MCI and AD groups. This may be explained by the fact that the overall effect of LLD is much lower and is more sensitive to secondary variables. It is worth noting that we also considered whether the different types of depression identified in the research could explain the substantial heterogeneity between their scores on these tasks. However, when tested by introducing this factor

as a random variable in the linear regression, no statistical significance was found. The distribution of effect sizes across studies is not better explained by the variety of types of depression reported.

However, despite the lack of proof by statistical significance, it is interesting to describe some methodological differences between the studies and to view them regarding the forest plot representing the distribution of LLD effects (compared to control groups) for the semantic fluency (Fig. 2), phonemic fluency (Fig. 3) and naming tasks (Fig. 4).

The studies that reported the most important effect of LLD on both fluency and naming are Dillon et al. (2009, 2011). The first study (Dillon et al. 2009), controlled the age at the first onset of depression between late- (> 60 years old) and early-onset (< 60 years old) depression (Dillon et al. 2009) was controlled. In the subsequent study (Dillon et al. 2011), they also controlled the variation between types of depression between groups with major depression, dysthymia, subsyndromal depression, and depression due to mild Alzheimer's dementia (Dillon et al. 2011).

While in the studies by Dillon et al. all different groups of LLD had a major impairment on these three tasks, in Koenig et al. (2015), the distinction between two groups of depressed patients, differing in the severity of depression between euthymic and major depression, was not reflected in results of dramatically different magnitudes.

If we detail four other studies that examined the effect on semantic fluency, phonemic fluency and naming (Brunet et al. 2011; Butters et al. 2004; Callahan et al. 2015;

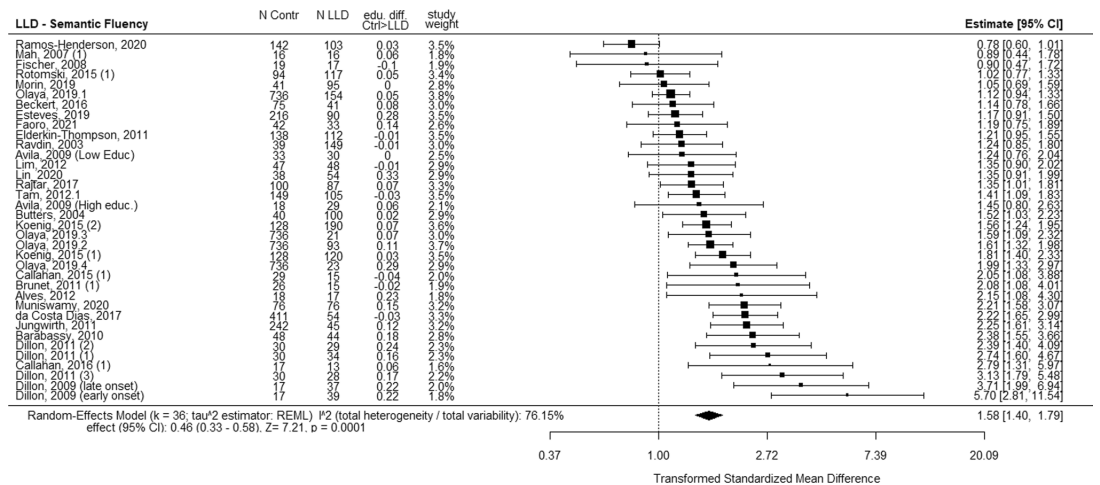


Fig. 2 Forest plot of average effects of LLD (compared to the control group) for outcomes of semantic fluency, including differences in education. Note: when a study includes several LLD groups (see details in Table 1), each comparison corresponding to a LLD group is subject to an effect size. The "edu. diff. Ctrl>LLD" represents a ratio

calculated to reflect the extent of the difference in educational level between the two groups being compared; positive values of this ratio indicate that the educational level of the control group was higher than that of the LLD group

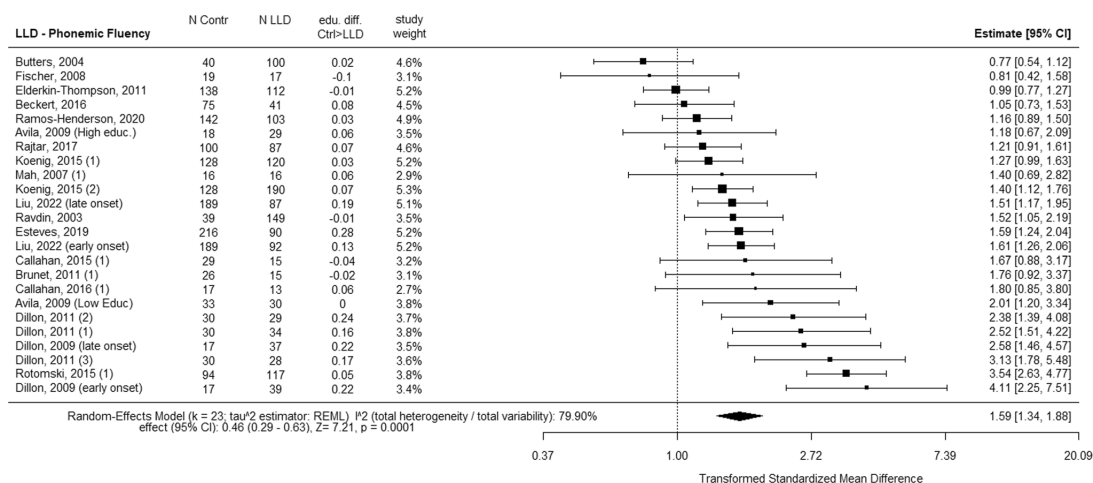


Fig. 3 Forest plot of average effects of LLD (compared to the control group) for outcomes of phonemic fluency including differences in education. *Note:* Same as for Fig. 2

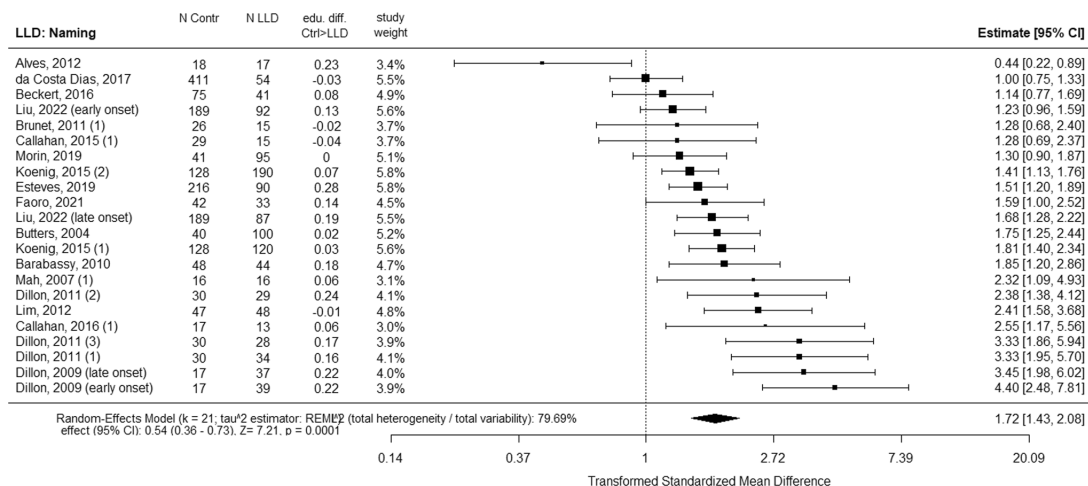


Fig. 4 Forest plot of average effects of LLD (compared to the control group) for outcomes of Naming task including differences in education. *Note:* Same as for Fig. 2

Rajtar-Zembati et al. 2017), we see that Butters et al. (2004) showed an effect of LLD only on naming but did not report a control of the severity of the depressive status of the LLD group while they did control the age of onset of depression. Brunet et al. (2011) and Callahan et al. (2015) showed no significant effect of LLD on semantic fluency, phonemic fluency or confrontation naming. On a methodological level, Brunet et al. (2011) did control for the homogeneity of education and the level of depressive symptoms, but did not

report information about the previous history of depression in the LLD groups. Callahan et al. (2015) strictly controlled the absence of neurocognitive disorder in the LLD group and the homogeneity of education between the groups. Rajtar-Zembati et al. (2017) that reported an effect on semantic fluency controlled that none of the participants had a previous history of depression, making it a late-onset LLD group, but reported that some of the individuals in LLD group were medicated with antidepressants (35%), and this variable was

not controlled in the statistical analysis of the results (Rajtar-Zembaty et al. 2017).

Four studies showed an effect of LLD on scores for phonemic fluency but not for semantic fluency (Avila et al. 2009; Esteves et al. 2019; Ravdin et al. 2003; Rotomskis et al. 2015). Avila et al.'s (2009) research was strictly balanced for the similarity of education between groups. They also measured the severity of depressive symptoms in the depressed group, showing that depressive disorders were mostly mild-to-moderate. Rotomskis et al. (2015) did not provide the level of depressive symptoms for any of the groups or participants' previous history of depression. However, the homogeneity of the education level was strictly controlled (Rotomskis et al. 2015). Esteves et al. (2019) reported an effect of LLD on phonemic fluency and on confrontation naming task, but not on semantic fluency. The article did not provide a diagnostic reference (neither DSM nor ICD) for the classification of LLD. Ravdin et al. (2003) strictly controlled the homogeneity of the education level between groups, but did not report the previous history of depression for the participants (Ravdin et al. 2003).

Four studies showed no effect of LLD on scores of either of the fluency task (Beckert et al. 2016; Elderkin-Thompson et al. 2011; Fischer et al. 2008; Mah et al. 2017). They reported strict control of non-dementia status for the participants of the LLD group. In Mah et al. (2017) and Fischer et al. (2008) all participants in the LLD group suffered from severe depression. In Elderkin-Thompson et al. (2011) the participants were separated into early- and late-onset LLD and drug free for antidepressant therapy at the time of the research (Elderkin-Thompson et al. 2011). In Beckert et al. (2016), the LLD group was of low education (half of the group had less than seven years of education and the other half had less than three years of education or were illiterate), the severity of depressive symptoms was not controlled as a variable, and participants were accepted in the research with Mini mental state evaluation (MMSE) scores of 22/30.

Five studies reported LLD scores only for semantic fluency and confrontation naming (Alves et al. 2012; Barabassy et al. 2010; da Costa Dias et al. 2017; Faoro et al. 2021; Morin et al. 2019). Barabassy et al. (2010) reported important differences in the level of education between groups, with a lower and more widely distributed level in the LLD group. In this study, the level of depressive symptoms was not reported in the control group (Barabassy et al. 2010). Da Costa Dias et al. (2017) compared groups of huge differences of sizes (411 controls for 54 LLD) (da Costa Dias et al. 2017).

Liu et al. (2022) compared the early and late onset of LLD and balanced the level of the severity of depressive symptoms between them. The level of education was significantly lower for both depressive groups than for the control group. For the early-onset group, scores were significantly lower for phonemic fluency.

When it comes to the studies including also a comparison with a MCI or AD. Brunet et al. (2011) and Callahan et al. (2015) included two groups of aMCI, with and without depressive symptoms, and strictly controlled for the homogeneity of education between groups. Their results show that aMCI with depressive symptoms had significantly lower scores for semantic fluency and confrontation naming but not for phonemic fluency; aMCI without depressive symptoms had significantly lower scores only for semantic fluency but not for phonemic fluency or confrontation naming. Mah et al. (2017) included a group of patients with aMCI without depressive symptoms in their study. The groups were homogeneous with a high level of education (> 15 years of education). Their results showed no significant differences between groups for either fluencies or confrontation naming. Finally, all the studies including groups with AD (with or without depression) showed a significant effect of AD on the three tasks. In summary, the order of magnitude of the pathological situation effects on naming and both fluency was an overwhelming dominance of AD with a much weaker and more heterogeneous influence of LLD or aMCI, likely multi-determined. This leads us to conclude that measures of fluency and naming, while demonstrating high discriminatory value for AD, do not have the same clinical value for cognitive assessment to identify LLD and aMCI. However, the effect is still present and does not allow us to claim that in the case of LLD, these tasks must not be expected to be impaired, which denies the possibility of using them as discriminating variables in the differential diagnosis.

Effects of LLD, aMCI AND AD ON low-executive tasks

Regarding tests in low-executive group, defined as not relying on a high-executive contribution, three studies (Brunet et al. 2011; Callahan et al. 2015, 2016) used the Pyramid and Palm Tree Test (PPTT) (Adam et al. 2010). None of these studies showed an effect of LLD or aMCI. Notice that this one included groups of participants with a larger number of participants than in the other two studies (Brunet et al. 2011; Callahan et al. 2016). PPTT uses non-verbal responses to access semantic knowledge to identify that two images are semantically linked. It is a spotting task designed to reduce the reliance on other cognitive resources different from activation in the semantic representation system.

Two studies (Butters et al. 2004; Koenig et al. 2015) reported the results of a spot-the-word task (from the WAIS (Hartman 2009)) and did not show any significant effect of LLD on it. This task, also described as a lexical decision task, is conducted by presenting to the participant pairs of items comprising one word and one non-word, and requiring the subject to identify the word (Baddeley et al. 1993) and is reported to be a measure of cognitive ability

that is resistant to the effects of brain injury because it relies on crystallized measures of verbal knowledge.

Two studies used the test of similarities (Fischer et al. 2008; Morin et al. 2019) to compare the LLD and control groups and showed no effect. In the similarities subtest, the participant must identify the similarities between two concepts, which requires the retrieval of knowledge of both concepts, but also abstract thinking skills and verbal reasoning. Three studies used a vocabulary subtest (Dillon et al. 2009; Faoro et al. 2021; Mah et al. 2017) that requires to define up to 30 words. The results of the three studies differed: Dillon et al. (2009) and Faoro et al. (2021) show no significant effect of LLD, while Mah et al. (2017) found a significant effect of LLD on the performance of this task (and no effect of aMCI with depressive symptoms). Note that the vocabulary task of the WAIS includes several words highly linked to emotions (e.g., regrets, courage, remorse, etc.) that can have a negative effect on the compliance of depressed participants to complete the task.

Rotomskis et al. (2015) and Beckert et al. (2016) compared LLD and control groups using the language subtest of the ACE-R and did not report significant differences between LLD and control group but a significant effect of AD on the outcomes.

Finally, Elderkin-Thompson et al. (2006) compared major and minor LLD to a control group with a cognitive assessment including the learning, recall, and recognition tasks of the Californian Verbal and Learning Test (Elwood 1995). The semantic clustering strategy index was measured by the authors as an indicator of executive mediation for learning task performance. The results of the recall and recognition tasks did not significantly differ from one group to another, while the learning task did ($F(8316) = 3.71$; $p < 0.001$), as did the semantic clustering index ($F(2160) = 4.79$; $p = 0.01$). The authors interpreted this result as a demonstration that the relationship between depression and verbal learning tasks is mediated by executive ability, as quantified by semantic clustering. However, they did not show a distinct effect of minor or major depression on this indicator.

General discussion

The cognitive complaints encountered in LLD make it difficult to distinguish between aMCI and AD based on an analysis of neurocognitive disorders. The hypothesis of the early impairment of semantic memory in AD and aMCI is considered a potential differential cognitive clue. By systematically seeking neuropsychological assessments of individuals with LLD, the present study included 31 studies representing 3291 controls and 2820 people with

LLD. Wherever possible, studies that tested simultaneously groups with LLD, AD (or aMCI) were also included.

The meta-analysis of group comparisons of scores at tasks that were influenced by executive resources (verbal fluency or confrontation naming) showed a moderate effect of LLD on these tasks, which was less important than the effect of AD reported by previous meta-analyses (Henry and Crawford 2005; Laws et al. 2007, 2010). Then, the aMCI showed an incremental deleterious effect on semantic fluency, but not on phonemic fluency and naming. Finally, AD had an enhanced effect on semantic fluency and naming, but not on phonemic fluency. These results show that semantic fluency is sensitive to the difference in cognitive impairment encountered between LLD and aMCI (and AD), that naming only shows an incremental effect with AD and not with aMCI, and that phonemic fluency is not sensitive to the difference between LLD, aMCI or sometimes even AD. Research comparing aMCI with and without depressive symptoms shows that aMCI with depressive symptoms has the same pattern as AD (incremental deficits in semantic fluency and naming scores compared to LLD), but that in highly educated groups this pattern does not emerge, suggesting that compensatory mechanisms are at work. These results are coherent regard to the hypothesis that the presence of depressive symptoms during aMCI is linked to a major rate of conversation to AD (Invernizzi et al. 2021), and with the hypothesis of the specific impairment of the activation of the semantic representation system as one of the earliest signs of AD.

This result can provide complementary information about aMCI to that reported by Joubert et al. (2020) in a meta-analysis of the effect of MCI on semantic tests. Their results indicated a systematic effect of MCI on semantic tests when compared with healthy controls (Joubert et al. 2020). However, in their research, the selected semantic tests were confrontation naming, free recall of semantic information, and facilitated recall of semantic information. Confrontation naming and free recall of semantic information rely on self-initiated recall or retrieval of semantic information (such as verbal fluency).

In general, the outcomes from our pooled effect sizes support the idea that during the cognitive assessment of a person with LLD, verbal fluency scores are expected to be affected, but not to the same extent as in the case of AD. However, the difference in effect between LLD and aMCI is not as clear and does not allow fluency to be identified as a discriminating tool in a differential cognitive assessment between aMCI and LLD. Moreover, in the case of LLD, the results were strongly influenced by the heterogeneity of education levels between the groups, which makes it even more difficult to interpret the results. Our results show that differences in educational level between groups predict outcomes on the phonemic and semantic fluency

and naming tasks, but do not predict outcomes of the other tasks. However, looking at each study separately, we could see that some studies had strictly controlled this balance of education between groups and sometimes showed effects and at other times not. The other possible sources of heterogeneity were the severity of the depression, the type of depression and the history of previous episodes. Future research on the cognitive profile in LLD should strictly control these three elements.

The hypothesis of late-onset LLD (i.e., without a history of depression earlier in life) reports that it is a frequent sign of a prodrome of AD (Heser et al. 2013; Ohanna et al. 2011), suggesting that when this is controlled for, the impact of this particular late-onset LLD would be more pronounced on semantic than phonemic fluency; however, this trend did not emerge. In the same way that some cognitive expressions specific to early AD do not materialize in aMCI, it is possible that this specific effect of AD on fluency is not so precocious as to make it an indication that certain types of late-onset LLD are to be observed as a possible prodrome of AD.

Since the included studies were not longitudinal, we can consider that the aMCI groups evaluated represents both those who evolve and those who remain stable; hence, we cannot draw any conclusions regarding the situation of aMCI intended to evolve into AD. An interesting line of research in this sense would be to conduct a meta-analysis on the effects of aMCI on these three tests, including only longitudinal research, allowing the classification of aMCI according to its evolution. At this point, however, our preliminary conclusion on the relationship between aMCI and verbal fluency and naming is that these tests are not sensitive enough to play a significant role in the cognitive profile of aMCI. Consistent with previous research (Henry and Crawford 2005; Laws et al. 2007, 2010), the incremental effect of AD is fully demonstrated for these tests, except for phonemic fluency.

One part of our review analyses the studies that have extracted results from experimental groups on tasks involving semantic retrieval, but assumed to require less, or at least less intense, executive input. These studies do not present fully unanimous results, but the purest semantic tasks (such as the PPTT), which are affected by AD, are spared in the case of LLD.

Conclusion

The use of neuropsychological tests relying on semantic memory functioning but involving a strong executive component such as phonemic fluency, is not of differential diagnostic interest between LLD and AD (or aMCI) because,

although of lesser magnitude, LLD in a large proportion of cases also has a negative impact on scores for these tasks. Moreover, there is considerable heterogeneity in the results of these tasks in LLD. In this sense, data such as the level of education, degree of severity of depression, its typology, and its history, must be strictly controlled in research linking this pathology to these tasks.

However, the use of semantic fluency, naming or of low-executive tests (that do not rely on the self-initiation of semantic information and therefore rely much less on executive functions) are significantly less affected by LLD than AD, which makes them relevant for differential diagnosis, in line with the hypothesis of a specific and early impairment of the activation of the semantic representation system in AD.

If a clear distinction exists between the absence of an effect of LLD and the significant effect of AD on the activation of the semantic representation system, further research must be conducted to specify the difference in impairment between these conditions on the executive semantics involved in self-initiated semantic activities. When the studies are not longitudinal, it is difficult to assert a link between the presence of depressive symptoms in aMCI as a sign that it is a prodromal aMCI to AD, confirmed by early semantic impairment. This hypothesis should also be explored through a meta-analysis of longitudinal studies on aMCI. However, our results show a clear discriminative character of these tasks in distinguishing between AD and LLD.

The exercise of pooling tests designed to assess semantic memory remains a difficult one in the framework of a systematic review of the literature. Indeed, the practice of using tests assessing semantic memory in a pure way (such as the camel and cactus test) remains rather confidential and we had to work with more disparate material, such as fluency or vocabulary subscales of intelligence tests. However, despite the heterogeneity encountered, our review shows that almost all the tests that rely on semantic memory but are also determined by other cognitive functions (such as executive functions for fluency or language for vocabulary tests) are affected by LLD. However, our results also show that for these tests, AD has a substantial incremental deleterious effect. Our results also show that tasks that minimized the use of any function other than activation and selection in semantic memory (typically semantic matching tasks, which are very sensitive to AD) show very normal results in the context of LLD. Finally, our results show that aMCI is a pathological condition whose cognitive impairment is similar to LLD, but that in the presence of aMCI and depressive symptoms simultaneously, the cognitive pattern becomes more similar to that of AD than LLD. Despite the limitations of this work, it provides an interesting basis for the differential analysis of the cognitive processes at work in these three pathologies and allows us to hypothesize, in

particular, about the continuum that may link aMCI to AD, through the presence of depressive symptoms. Future work will have to quantify the difference in effect between aMCI and AD on these tests as a whole, to complete the analytical grid constructed around the neuropsychological assessment.

Authors contributions SI: Corresponding author; management of the systematic review; selection of articles; quality evaluation and extraction of data (in double-blind with AB); statistical analysis and writing of the article. AB: Quality evaluation of articles for selection; extraction of data in double-blind with Sandra Invernizzi. LL: Revised the article critically for important intellectual content; approved the version to be submitted; agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. ISL: Revised the article critically for important intellectual content; Approved the version to be submitted; agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Availability of data and materials https://osf.io/evrwf/?view_only=935fb2bcf5aa487f90ec22a034835b0a.

Declarations

Ethical approval Not applicable.

Competing interests We wish to confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication and there has been no significant financial support for this work that could have influenced its outcome. Each contributor has carried out the work under research funding independent of any private organization.

General statement We confirm that the manuscript has been read and approved by all named authors and that there are no other persons who satisfied the criteria for authorship but are not listed. We further confirm that the order of authors listed in the manuscript has been approved by all of us. We confirm that we have given due consideration to the protection of intellectual property associated with this work and that there are no impediments to publication, including the timing of publication, with respect to intellectual property. In so doing we confirm that we have followed the regulations of our institutions concerning intellectual property. We understand that the Corresponding Author is the sole contact for the Editorial process (including Editorial Manager and direct communications with the office). She is responsible for communicating with the other authors about progress, submissions of revisions and final approval of proofs. We confirm that we have provided a current, correct email address which is accessible by the Corresponding Author.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Adam A-LR, Patterson K, Bozeat S, Hodges JR (2010) The Cambridge semantic memory test battery: detection of semantic deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase* 16(3):193–207
- Alexopoulos GS, Kiosses DN, Heo M, Murphy CF, Shanmugham B, Gunning-Dixon F (2005) Executive dysfunction and the course of geriatric depression. *Biol Psychiatry* 58(3):204–210. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.024>
- Alves GS, Karakaya T, Fußer F, Kordulla M, O'Dwyer L, Christl J, Magerkurth J, Oertel-Knöchel V, Knöchel C, Prvulovic D (2012) Association of microstructural white matter abnormalities with cognitive dysfunction in geriatric patients with major depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 203(2–3):194–200.
- Avila R, Moscoso MA, Ribeiz S, Arrais J, Jaluul O, Bottino CM (2009) Influence of education and depressive symptoms on cognitive function in the elderly. *Int Psychogeriatr* 21(3):560–567. <https://doi.org/10.1017/S1041610209008928>
- Baddeley A, Emslie H, Nimmo-Smith I (1993) The Spot-the-Word test: A robust estimate of verbal intelligence based on lexical decision. *Br J Clin Psychol* 32(1):55–65
- Ballmaier M, Kumar A, Thompson PM, Narr KL, Lavretsky H, Estanol L, DeLuca H, Toga AW (2004) Localizing gray matter deficits in late-onset depression using computational cortical pattern matching methods. *Am J Psychiatry* 161(11):2091–2099
- Balsamo M, Cataldi F, Carlucci L, Padulo C, Fairfield B (2018) Assessment of late-life depression via self-report measures: a review. *Clin Interv Aging* 13:2021–2044. <https://doi.org/10.2147/CIA.S178943>
- Barabassy A, Beinhoff U, Riepe MW (2010) Cognitive estimation in aged patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 176(1):26–29
- Beckert M, Loureiro F, Menta C, Mello EF, Nogueira EL, Gunten Av, Gomes I (2016) Performance of low-educated elders with depression on Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) test. *Dementia Neuropsychol* 10:19–25
- Belanger S, Belleville S (2009) Semantic inhibition impairment in mild cognitive impairment: a distinctive feature of upcoming cognitive decline? *Neuropsychology* 23(5):592–606. <https://doi.org/10.1037/a0016152>
- Binder JR, Desai RH (2011) The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci* 15(11):527–536. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.001>
- Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL (2009) Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 19(12):2767–2796. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp055>
- Boccia M, Acierno M, Piccardi L (2015) Neuroanatomy of Alzheimer's disease and late-life depression: a coordinate-based meta-analysis of MRI studies. *J Alzheimers Dis* 46(4):963–970
- Bonett DG (2009) Meta-analytic interval estimation for standardized and unstandardized mean differences. *Psychol Methods* 14(3):225
- Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H (2009) Power analysis for meta-analysis. *Introduction to Meta-analysis*, 257–276.
- Brambati SM, Belleville S, Kergoat M-J, Chayer C, Gauthier S, Joubert S (2009) Single- and multiple-domain amnesic mild cognitive impairment: two sides of the same coin. *Dement Geriatr Cogn Disord* 28(6):541–549
- Brambati SM, 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. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.04.001>

- Brunet J, Hudon C, Macoir J, Belleville S, Rousseau F, Bouchard RW, Verret L, Chertkow H, Chayer C, Kergoat MJ, Joubert S (2011) The relation between depressive symptoms and semantic memory in amnesic mild cognitive impairment and in late-life depression. *J Int Neuropsychol Soc* 17(5):865–874. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000877>
- Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH, Zmuda MD, Bhalla R, Meltzer CC, Pollock BG (2004) The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 61(6):587–595
- Callahan BL, Joubert S, Tremblay MP, Macoir J, Belleville S, Rousseau F, Bouchard RW, Verret L, Hudon C (2015) Semantic memory impairment for biological and man-made objects in individuals with amnesic mild cognitive impairment or late-life depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 28(2):108–116. <https://doi.org/10.1177/0891988714554708>
- Callahan BL, Laforce R, Dugas M, Hudon C (2016) Memory for emotional images differs according to the presence of depressive symptoms in individuals at risk for dementia. *Int Psychogeriatr* 29(4):673–685. <https://doi.org/10.1017/S1041610216002179>
- Charles M-J, Tremblay A, Escudier F, Lajeunesse A, Benoit S, Langlois R, Joubert S, Rouleau I (2019) An examination of semantic impairment in amnesic MCI and AD: what can we learn from verbal fluency? *Arch Clin Neuropsychol* 35(1):22–30. <https://doi.org/10.1093/arclin/acz018>
- Chiou R, Humphreys GF, Jung J, Lambon Ralph MA (2018) Controlled semantic cognition relies upon dynamic and flexible interactions between the executive “semantic control” and hub-and-spoke “semantic representation” systems. *Cortex* 103:100–116. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.02.018>
- Colman AM (2009) Mill hill vocabulary scale. Oxford University Press, Oxford
- Copland DA, de Zubicaray GI, McMahon K, Eastburn M (2007) Neural correlates of semantic priming for ambiguous words: an event-related fMRI study. *Brain Res* 1131(1):163–172. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.016>
- Croisile B, Astier JL, Beaumont C, Mollion H (2011) The 5-word test in 37 depressed patients compared with 36 normal controls and 35 patients with mild Alzheimer’s disease. *Encephale* 37(2):127–132. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2010.10.003>
- da Costa Dias FL, Teixeira AL, Guimarães HC, Barbosa MT, Resende E, d. P. F., Beato, R. G., Carmona, K. C., & Caramelli, P. (2017) Cognitive performance of community-dwelling oldest-old individuals with major depression: the Pietà study. *Int Psychogeriatr* 29(9):1507–1513
- de Partz de Courtray M-P, Bilocq V, De Wilde V, Seron X, Pillon A (2001) LEXIS. Tests pour le diagnostic des troubles lexicaux chez le patient aphasique.
- De Rotrou J, Wenisch E, Chausson C, Dray F, Fauconau V, Rigaud AS (2005) Accidental MCI in healthy subjects: a prospective longitudinal study. *Eur J Neurol* 12(11):879–885
- Deeks J, Wisniewski S, Davenport C (2013) Guide to the contents of a cochrane diagnostic test accuracy protocol. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (eds), *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy version 1.0. 0*. The Cochrane Collaboration, 2013
- Díaz-Mardomingo MDC, García-Herranz S, Rodríguez-Fernández R, Venero C, Peraíta H (2017) Problems in classifying mild cognitive impairment (MCI): one or multiple syndromes? *Brain Sci* 7(9):111
- Dillon C, Allegri RF, Serrano CM, Iturry M, Salgado P, Glaser FB, Taragano FE (2009) Late- versus early-onset geriatric depression in a memory research center. *Neuropsychiatr Dis Treat* 5:517–526. <https://doi.org/10.2147/ndt.s7320>
- Dillon C, Machnicki G, Serrano CM, Rojas G, Vazquez G, Allegri RF (2011) Clinical manifestations of geriatric depression in a memory clinic: toward a proposed subtyping of geriatric depression. *J Affect Disord* 134(1–3):177–187. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.036>
- Domoto-Reilly K, Sapolsky D, Brickhouse M, Dickerson BC, Initiative A, s. D. N. (2012) Naming impairment in Alzheimer’s disease is associated with left anterior temporal lobe atrophy. *Neuroimage* 63(1):348–355
- Dubois B, Albert ML (2004) Amnesic MCI or prodromal Alzheimer’s disease? *Lancet Neurol* 3(4):246–248
- Dudas RB, Berrios GE, Hodges JR (2005) The Addenbrooke’s cognitive examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder
- Elderkin-Thompson V, Mintz J, Haroon E, Lavretsky H, Kumar A (2006) Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Arch Clin Neuropsychol* 21(7):669–676. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.05.011>
- Elderkin-Thompson V, Moody T, Knowlton B, Hellemann G, Kumar A (2011) Explicit and implicit memory in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 19(4):249–255. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181e89a5b>
- Elwood RW (1995) The California verbal learning test: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev* 5(3):173–201
- Esteves CS, Lima MP, Gonzatti V, de Oliveira CR, de Lima Argimon II, Irigaray TQ (2017) Depressive symptoms and cognitive functioning of elderly from the family health strategy. *Ageing Int* 44(1):24–40. <https://doi.org/10.1007/s12126-017-9313-7>
- Faoro M, Hamdan AC (2021) Depressive symptoms may be associated with semantic memory decline in elderly adults. *Dementia Neuropsychol* 15(3):350
- First MB, Spitzer RL, Gibbon Miriam W, Janet B (1997) Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders: SCID-I: clinical version: scoresheet.
- Fischer C, Schweizer TA, Atkins JH, Bozanovic R, Norris M, Herrmann N, Nisenbaum R, Rourke SB (2008) Neurocognitive profiles in older adults with and without major depression. *Int J Geriatric Psychiatry* 23(8):851–856
- Hartman DE (2009) Wechsler adult intelligence scale IV (WAIS IV): return of the gold standard. *Appl Neuropsychol* 16(1):85–87
- Hedges LV (1981) Distribution theory for Glass’s estimator of effect size and related estimators. *J Educ Stat* 6(2):107–128
- Henry JD, Crawford JR (2004) A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology* 18(2):284–295. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.2.284>
- Henry JD, Crawford JR (2005) A meta-analytic review of verbal fluency deficits in depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 27(1):78–101. <https://doi.org/10.1080/138033990513654>
- Hernández M, Costa A, Juncadella M, Sebastián-Gallés N, Reñé R (2008) Category-specific semantic deficits in Alzheimer’s disease: a semantic priming study. *Neuropsychologia* 46(4):935–946. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.018>
- Heser K, Tebarth F, Wiese B, Eisele M, Bickel H, Kohler M, Mosch E, Weyerer S, Werle J, König HH, Leicht H, Pentzek M, Fuchs A, Riedel-Heller SG, Luppa M, Prokein J, Scherer M, Maier W, Wagner M, Age CoDe Study, G (2013) Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Psychol Med* 43(8), 1597–1610. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002449>
- Higby E, Cahana-Amitay D, Vogel-Eyny A, Spiro A 3rd, Albert M, Obler L (2019) The role of executive functions in object- and action-naming among older adults. *Exp Aging Res* 45(4):306–330
- Higgins JP, Thompson SG (2002) Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21(11):1539–1558

- Hoffman P (2018) An individual differences approach to semantic cognition: Divergent effects of age on representation, retrieval and selection. *Sci Rep* 8(1):8145. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26569-0>
- Invernizzi S, Simoes Loureiro I, Kandana Arachchige K, Lefebvre L (2021) Late-life depression, cognitive impairment, and relationship with Alzheimer's disease. *Dementia Geriatr Cognit Disor*. <https://doi.org/10.1159/000519453>
- Jefferies E, Thompson H, Cornelissen P, Smallwood J (2020) The neurocognitive basis of knowledge about object identity and events: dissociations reflect opposing effects of semantic coherence and control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 375(1791):20190300. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0300>
- Joubert S, Gardy L, Didic M, Rouleau I, Barbeau EJ (2020) A meta-analysis of semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychol Rev*. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09453-5>
- Joyal M, Groleau C, Bouchard C, Wilson MA, Fecteau S (2020) Semantic processing in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review of the N400 differences. *Brain Sci*. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110770>
- Jungwirth S, Zehetmayer S, Hinterberger M, Kudrnovsky-Moser S, Weissgram S, Tragl KH, Fischer P (2011) The influence of depression on processing speed and executive function in nondemented subjects aged 75. *J Int Neuropsychol Soc* 17(5):822–831
- Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S (2001) Boston naming test
- Klein LA, Buchanan JA (2009) Psychometric properties of the pyramids and palm trees test. *J Clin Exp Neuropsychol* 31(7):803–808
- Koenig AM, DeLozier IJ, Zmuda MD, Marron MM, Begley AE, Anderson SJ, Reynolds III CF, Arnold SE, Becker JT, Butters MA (2015) Neuropsychological functioning in the acute and remitted States of late-life depression. *J Alzheimers Dis* 45(1):175–185. <https://doi.org/10.3233/JAD-148006>
- Kohler S, Thomas AJ, Lloyd A, Barber R, Almeida OP, O'Brien JT (2010) White matter hyperintensities, cortisol levels, brain atrophy and continuing cognitive deficits in late-life depression. *Br J Psychiatry* 196(2):143–149. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.071399>
- Kuznetsova A, Brockhoff PB, Christensen RHB (2015) Package 'lmerTest'. R Package Version 2:734
- Laisney M, Eustache F, Desgranges B (2009) Évaluation de la mémoire sémantique relative aux personnes célèbres-SemPer. *Rev Neuropsychol* 1(2):175–183. <https://doi.org/10.3917/rne.012.0175>
- Laisney M, Giffard B, Belliard S, de la Sayette V, Desgranges B, Eustache F (2011) When the zebra loses its stripes: Semantic priming in early Alzheimer's disease and semantic dementia. *Cortex* 47(1):35–46. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.001>
- Lamar M, Charlton R, Zhang A, Kumar A (2012) Differential associations between types of verbal memory and prefrontal brain structure in healthy aging and late life depression. *Neuropsychologia* 50(8):1823–1829. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.007>
- Lara E, Martín-María N, De la Torre-Luque A, Koyanagi A, Vancampfort D, Izquierdo A, Miret M (2019) Does loneliness contribute to mild cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Ageing Res Rev* 52:7–16
- Laws KR, Duncan A, Gale TM (2010) 'Normal' semantic-phonemic fluency discrepancy in Alzheimer's disease? A meta-analytic study. *Cortex* 46(5):595–601
- Laws, K. R., Adlington, R. L., Gale, T. M., & Sartori, G. (2007). A meta-analytic review of category naming in Alzheimer's disease.
- Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA (2012) A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *J Affect Disord* 140(2):113–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.023>
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 6(7):e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- Lim HK, Jung WS, Ahn KJ, Won WY, Hahn C, Lee SY, Kim I, Lee CU (2012) Regional cortical thickness and subcortical volume changes are associated with cognitive impairments in the drug-naïve patients with late-onset depression. *Neuropsychopharmacology* 37(3):838–849. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.264>
- Lin C, Huang CM, Fan YT, Liu HL, Chen YL, Aizenstein HJ, Lee TM, Lee SH (2020) Cognitive reserve moderates effects of white matter hyperintensity on depressive symptoms and cognitive function in late-life depression. *Front Psychiatry* 11:249
- Liu M, Chen B, Zhong X, Zhang M, Wang Q, Zhou H, Wu Z, Hou L, Peng Q, Zhang S, Yang M (2022) Differences in odor identification in early-onset and late-onset depression. *Brain Sci* 12(2):276
- Mah L, Anderson ND, Verhoeff NPL, Pollock BG (2017) Negative emotional verbal memory biases in mild cognitive impairment and late-onset depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 25(10):1160–1170
- McCrimmon AW, Smith AD (2013) Review of the Wechsler abbreviated scale of intelligence, (WASI-II). Sage, Los Angeles, CA
- McLaughlin PM, Wright MJ, Larocca M, Nguyen PT, Teng E, Apostolova LG, Ringman JM, Zhou Y, Cummings JL, Woo E (2014) The "Alzheimer's type" profile of semantic clustering in amnesic mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc* 20(4):402–412. <https://doi.org/10.1017/S135561771400006X>
- Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR (2006) The Addenbrooke's cognitive examination revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 21(11):1078–1085
- Morimoto SS, Gunning FM, Murphy CF, Kanellopoulos D, Kelly RE, Alexopoulos GS (2011) Executive function and short-term remission of geriatric depression: the role of semantic strategy. *Am J Geriatr Psychiatry* 19(2):115–122. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181e751c4>
- Morin RT, Gonzales MM, Bickford D, Catalinotto D, Nelson C, Mackin RS (2019) Impaired financial capacity in late-life depression: revisiting associations with cognitive functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 25(10):1088–1093. <https://doi.org/10.1017/S1355617719000705>
- Muniswamy NR, Mukku SSR, Sivakumar PT, Rajur S, Rajeswaran J, Mehta UM, Thirithalli J, Kumar KJ, Varghese M (2020) Study of neuropsychological deficits in late onset depression. *Asian J Psychiatr* 54:102435. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102435>
- Ohanna I, Golander H, Barak Y (2011) Does late onset depression predispose to dementia? A retrospective, case-controlled study. *Compr Psychiatry* 52(6):659–661. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.10.016>
- Olaya B, Moneta MV, Miret M, Ayuso-Mateos JL, Haro JM (2019) Course of depression and cognitive decline at 3-year follow-up: the role of age of onset. *Psychol Aging* 34(4):475
- Parra MA, Abrahams S, Logie RH, Della Sala S (2010) Visual short-term memory binding in Alzheimer's disease and depression. *J Neurol* 257(7):1160–1169. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5484-9>
- Perri R, Zannino G, Caltagirone C, Carlesimo GA (2012) Alzheimer's disease and semantic deficits: a feature-listing study. *Neuropsychology* 26(5):652
- Perri R, Carlesimo GA, Monaco M, Caltagirone C, Zannino GD (2019) The attribute priming effect in patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychol* 13(3):485–502. <https://doi.org/10.1111/jnp.12168>

- Petersen RC (2016) Mild cognitive impairment. *Continuum Lifelong Learn Neurol* 22(2):404
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56(3):303–308
- Rajtar-Zembaty A, Salakowski A, Rajtar-Zembaty J, Starowicz-Filip A (2017) Executive dysfunction in late-life depression. *Psychiatr Pol* 51(4):705–718
- Ramos-Henderson M, Ledezma-Dámas A, López N, Machado Goyano Mac Kay AP (2021) Executive functions and functional impairment in Latin seniors suffering from depression. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 28(4):543–558. <https://doi.org/10.1080/13825585.2020.1796915>
- Raucher-Chene D, Terrien S, Gobin P, Gierski F, Kaladjian A, Besche-Richard C (2017) Modulation of the N400 component in relation to hypomanic personality traits in a word meaning ambiguity resolution task. *Psychiatry Clin Neurosci* 71(9):637–646. <https://doi.org/10.1111/pcn.12534>
- Raucher-Chene D, Terrien S, Gierski F, Obert A, Caillies S, Besche-Richard C, Kaladjian A (2018) Neural correlates of semantic inhibition in relation to hypomanic traits: an fMRI study. *Front Psychiatry* 9:108. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00108>
- Ravdin LD, Katzen HL, Agrawal P, Relkin NR (2003) Letter and semantic fluency in older adults: effects of mild depressive symptoms and age-stratified normative data. *Clin Neuropsychol* 17(2):195–202. <https://doi.org/10.1076/clin.17.2.195.16500>
- Rotomskis A, Margeviciute R, Germanavicius A, Kaubrys G, Budrys V, Bagdonas A (2015) Differential diagnosis of depression and Alzheimer's disease with the Addenbrooke's cognitive examination-revised (ACE-R). *BMC Neurol* 15:57. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0315-3>
- Rozzini L, Chilovi BV, Trabucchi M, Padovani A (2008) Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 70(9):735–736
- Sami S, Williams N, Hughes LE, Cope TE, Rittman T, Coyle-Gilchrist ITS, Henson RN, Rowe JB (2018) Neurophysiological signatures of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: pathology versus phenotype. *Brain* 141(8):2500–2510. <https://doi.org/10.1093/brain/awy180>
- Simoes Loureiro I, Lefebvre L (2015) The SQK: a semantic knowledge questionnaire to specify the severity of semantic deterioration in Alzheimer's disease patients. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 13(2):225–233. <https://doi.org/10.1684/pnv.2015.0535>
- Simoes Loureiro I, Lefebvre L (2016a) Distinct progression of the deterioration of thematic and taxonomic links in natural and manufactured objects in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 91:426–434. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.09.002>
- Simoes Loureiro I, Lefebvre L (2016b) Retrogenesis of semantic knowledge: comparative approach of acquisition and deterioration of concepts in semantic memory. *Neuropsychology* 30(7):853–859. <https://doi.org/10.1037/neu0000272>
- Simoes Loureiro I, Taverne M, Lefebvre L (2018) Le mini-QCS: un outil de dépistage rapide des troubles de la mémoire sémantique de la maladie d'Alzheimer. *Gériatrie Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement* 16(4):429–438
- Singmann H, Bolker B, Westfall J, Aust F (2015) Package 'afex'. In: Vienna
- Snyder HR (2013) Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull* 139(1):81–132. <https://doi.org/10.1037/a0028727>
- Srinivasan S (2014) Mild cognitive impairment: profile of a cohort from a private sector memory clinic. *Ann Indian Acad Neurol* 17(3):340–344
- Tam C, Lam L (2012) Cognitive and functional impairment in Chinese elderly with late-onset depression. *East Asian Arch Psychiatry* 22(1):25–30
- Teige C, Molloy G, Millman R, Savill N, Smallwood J, Cornelissen PL, Jefferies E (2018) Dynamic semantic cognition: characterising coherent and controlled conceptual retrieval through time using magnetoencephalography and chronometric transcranial magnetic stimulation. *Cortex* 103:329–349
- Vaughan RM, Coen RF, Kenny R, Lawlor BA (2016) Preservation of the semantic verbal fluency advantage in a large population-based sample: Normative data from the TILDA study. *J Int Neuropsychol Soc* 22(5):570–576
- Venneri A, McGeown WJ, Hietanen HM, Guerrini C, Ellis AW, Shanks MF (2008) The anatomical bases of semantic retrieval deficits in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 46(2):497–510. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.026>
- Viechtbauer W (2010) Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* 36(3):1–48
- Warrington EK, Crutch SJ (2007) A within-modality test of semantic knowledge: the size/weight attribute test. *Neuropsychology* 21(6):803
- Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP (2012) The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2(4):a006171
- Yuspeh RL, Vanderploeg RD (2000) Spot-the-word: a measure for estimating premorbid intellectual functioning. *Arch Clin Neuropsychol* 15(4):319–326
- Zannino GD, Caltagirone C, Carlesimo GA (2015) The contribution of neurodegenerative diseases to the modelling of semantic memory: A new proposal and a review of the literature. *Neuropsychologia* 75:274–290. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.023>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Résumé du Chapitre 4

Le chapitre 4 présente les résultats d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse (basée sur 31 études) des performances de personnes de plus de 60 ans souffrant de dépression, par rapport à des personnes âgées sans dépression. Lorsque l'élément de comparaison était possible, cette revue a également inclus les recherches qui contrastaient de manière directe des groupes de personnes âgées avec dépression à des groupes de personnes souffrant soit de MA soit de TCL versant amnésique.

Les résultats montrent que la dépression rencontrée dans le vieillissement influence significativement les performances dans les tâches sémantiques, avec des variations selon le type de tâche. Les tâches de fluence sémantique et phonologique, et de dénomination sont particulièrement affectées avec, cependant, une hétérogénéité importante entre les études. Les tâches à faible charge exécutive, telles que le Pyramid and Palm Tree Test ou les sous-tests de vocabulaire, montrent un effet moindre reflétant moins de sensibilité aux symptômes dépressifs.

Les résultats montrent que le TCL amnésique n'impacte pas ces résultats plus que la dépression, à l'exception de la fluence sémantique où il engendre un effet modéré. En revanche, la MA affecte significativement toutes les tâches sémantiques étudiées, à l'exception de la fluence phonologique. Ces différences permettent de discriminer efficacement la dépression de la MA, mais pas du TCL.

Cette méta-analyse montre que l'importante hétérogénéité entre les études apporte une influence considérable sur les résultats. Les études qui ne contrôlent pas les variables démographiques (par exemple, âge, éducation) ou les caractéristiques cliniques des participants (comme l'intensité des symptômes dépressifs ou l'historique de dépression), donnent des résultats diamétralement opposés.

Cette difficulté de discrimination peut orienter les patients vers des traitements inappropriés ou retarder la prise en charge des pathologies neurodégénératives sous-jacentes.

Les résultats de cette revue systématique montrent également que les méthodologies futures doivent intégrer des protocoles permettant de mieux cerner les aspects distincts des performances (entre sémantique et sémantique exécutive). Des tâches ajustées à la charge exécutive semblent une piste prometteuse vers une caractérisation plus nette des mécanismes cognitifs propres à chaque condition.

Conclusion de la partie théorique

Cette première partie théorique a exposé des éléments de littérature concernant les processus sous-jacents à la récupération sémantique et l'influence que le vieillissement normal, la dépression majeure chez les personnes âgées et le premier stade de la MA auront sur ces processus.

Ces changements sont examinés dans un premier temps à travers le prisme des mécanismes d'activation et d'inhibition sémantiques (Brown, 1979 ; Burgess, 1997 ; Collins & Loftus, 1975 ; Copland et al., 2007 ; Grossberg & Schmajuk, 1987 ; McClelland, 1991 ; McClelland et al., 2006 ; McClelland & Rumelhart, 1981 ; Raucher-Chéné et al., 2018 ; Simpson & Burgess, 1985), qui jouent un rôle central dans le fonctionnement automatique du réseau sémantique. Ils sont ensuite étudiés au travers de la sélection et de la récupération contrôlée (Badre et al., 2005 ; Badre & Wagner, 2002 ; Hoffman et al., 2018 ; Moss et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 1998), qui sont des processus centraux de la sémantique exécutive.

L'activation et l'inhibition ont été présentées au travers de plusieurs modèles explicatifs de l'organisation sémantique. Les modèles présentant la mémoire sémantique selon un réseau de nœuds interconnectés (Collins & Loftus, 1975 ; Steyvers & Tenenbaum, 2005) permettent la compréhension du principe de diffusion automatique de l'activation sémantique tandis que les modèles de connaissances distribués (Landauer & Dumais, 1997 ; Landauer et al., 1998 ; Lund & Kevin, 1997 ; Lund & Burgess, 1996) permettent, à travers l'analyse du langage naturel, de conceptualiser la manière dont ces concepts se regroupent dans l'organisation sémantique. N'étant pas incompatibles, ensemble ces modèles permettent une compréhension plus riche et multi-dimensionnelle de l'organisation sémantique comme un réseau de représentations interconnectées. Cette vision de l'organisation sémantique permet d'expliquer plusieurs types d'activation telles que l'activation directe, pouvant partir d'une représentation globale (chien), ou d'une caractéristique (pattes) et l'activation médiée, qui définit l'activation d'un concept par un autre, via l'intermédiaire d'un troisième concept qui leur est commun (bougie – [flamme] – halo). Cela permet également d'expliquer la variation de l'intensité de l'activation, allant de plus forte à plus faible selon le type de liens. Par ailleurs, la notion d'activation interactive (Grossberg & Schmajuk, 1987 ; McClelland, 1991 ; McClelland et al., 2006 ; McClelland & Rumelhart, 1981), ou de processus d'activation-inhibition, explique comment les représentations s'activent et se régulent, en fonction de leur pertinence par rapport au contexte.

Activation et inhibition sont proposés comme pouvant être mesurés par les paradigmes d'amorçage. Ces paradigmes permettent d'observer l'effet d'amorçage

sémantique, lorsque le traitement d'un mot cible est influencé par la présentation simultanée ou antérieure d'un mot associé sémantiquement (Balota & Lorch, 1986; Brunel & Lavigne, 2009; Forster, 1981; Hutchison et al., 2013; Lupker, 1984; Moss et al., 1994; Neely, 1991a; Neely et al., 2010; Thompson-Schill et al., 1998). Ce protocole d'amorçage peut être utilisé pour mesurer les deux phases de l'activation interactive, d'une part l'activation qui survient à moins de 200 ms de SOA et permet la facilitation du traitement du second item, et une inhibition sémantique (Cervera-Crespo et al., 2019; Copland et al., 2007; Neely, 1977; Nozari, 2019; Raucher-Chéné et al., 2018; Raucher-Chéné et al., 2017; Raucher-Chéné et al., 2021), qui interviendrait au-delà pour bloquer les activations non pertinentes.

Cette inhibition est mesurable avec des stimuli ambigus (Copland et al., 2007; Raucher-Chéné et al., 2018; Raucher-Chéné et al., 2017). Ces derniers sont des termes pouvant évoquer plusieurs concepts sémantiques, activant au moins deux sens : un sens dominant (fort) et un sens subordonné (faible). Selon le modèle d'accès réordonné (reordered access model) (Duffy et al., 1988; Rodd et al., 2002; Rodd, 2020; Simpson & Burgess, 1985), la perception d'un mot ambigu entraîne l'activation de ses différents sens, avec des forces d'activation différentes en fonction de leur fréquence relative. Le sens dominant étant activé plus rapidement et plus fort, l'accès au sens subordonné requiert alors l'inhibition du sens dominant. Avec une adaptation de tâche de décision lexicale avec amorçage (voir figure 4.1, page 101) basée sur des mots ambigus (Labalestra, 2018; Copland et al., 2007), il serait attendu de constater un temps de réponse plus long pour accéder au sens subordonné, alors imputable à l'inhibition du sens dominant.

Enfin, cette partie théorique a permis d'évoquer les différents paramètres à contrôler lors de l'application du paradigme d'amorçage. La LSA permet de prédire la force du lien d'association sémantique entre deux concepts, qu'ils soient directs ou médiés (Chwilla & Kolk, 2002; Landauer & Dumais, 1997; Landauer et al., 1998). Basé sur les modèles de connaissances distribuées, son modèle n'est pas contradictoire avec celui de Collins et Loftus (1975) puisque tous deux considèrent la distance sémantique et la relation sémantique (Hutchison, 2003) comme déterminant du lien. Dans cet esprit de contrôle entre conditions d'amorçage, les notions psycholinguistiques de concrétude, de fréquence d'utilisation et de voisinage orthographique des mots ont également été explicités.

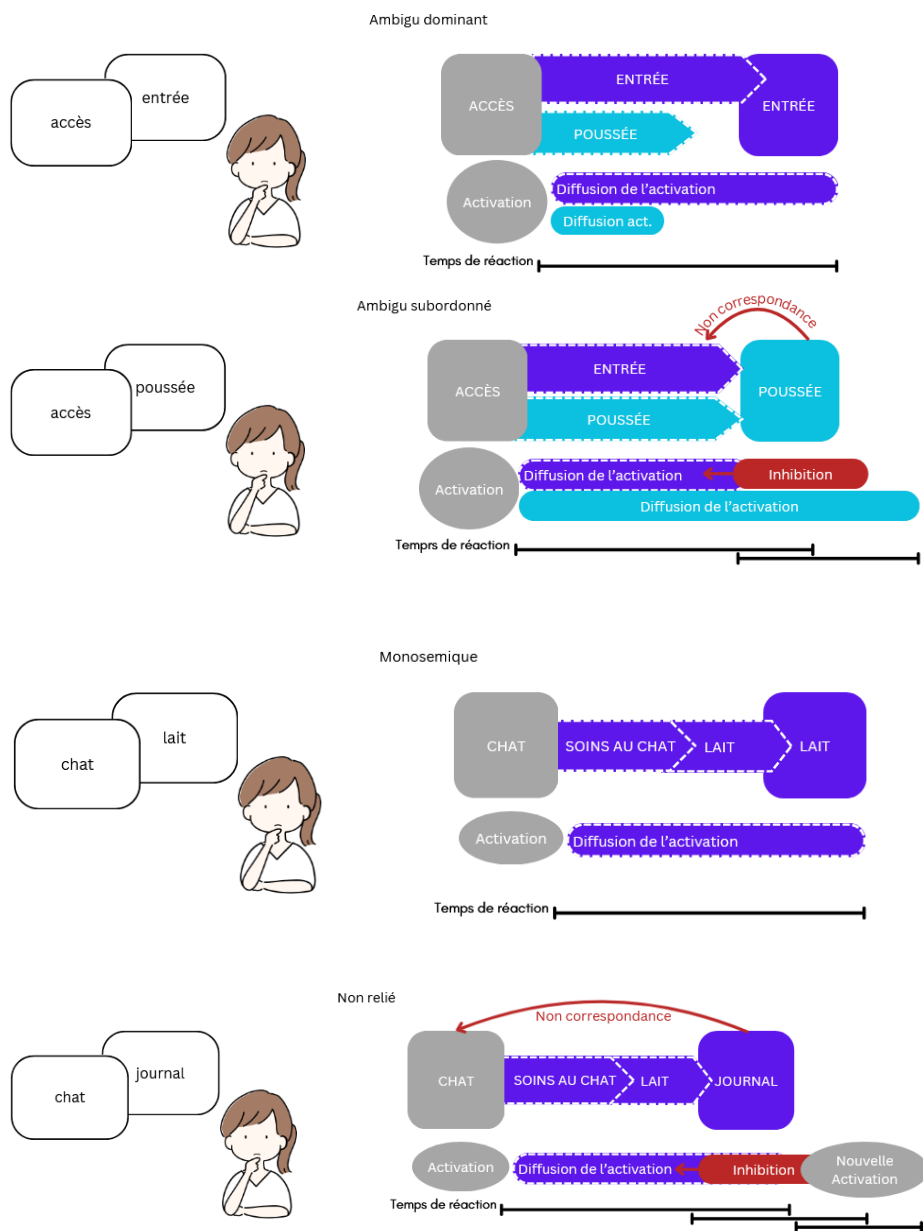


Figure 4.1 – Implications processuelles attendues dans la tâche de décision lexicale avec amorçage

La sélection et la récupération contrôlée (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Hoffman et al., 2018; Moss et al., 2005; Thompson-Schill et al., 1998) ont également été présentées dans cette première partie théorique. La sélection intervient dans la gestion dynamique de la récupération sémantique. Lorsque l'activation sémantique produit un ratio élevé d'éléments activés, qu'ils soient pertinents ou non (Novick et al., 2009), la sélection devient nécessaire pour répondre de manière adéquate au contexte. Ce processus (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Moss et al., 2005; Thompson-Schill et al., 1998) permet de gérer la compétition entre connaissances alternatives activées au sein du réseau sémantique. La récupération contrôlée, quant à elle, intervient lorsque les mécanismes de récupération automatique, permis par la diffusion de l'activation sémantique, ne suffisent pas à accéder à l'information pertinente (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Moss et al., 2005; Thompson-Schill et al., 1998).

Ces deux processus peuvent être évalués à l'aide de la tâche de jugement d'association, appelée aussi association entre indice et cible (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Bunge et al., 2005; Thompson-Schill et al., 1997; Thompson-Schill et al., 1998; Wagner et al., 2001). Ce paradigme repose sur l'association sémantique consciente entre deux items, soit selon la similarité entre leurs sens globaux, soit selon une caractéristique qui leur est commune. Ce type de tâche permet de moduler les demandes de sélection sémantique (via le type de consigne, le nombre d'items dans le choix, ou la présence de distracteurs) ou celles de récupération contrôlée (en manipulant la force du lien d'association sémantique, qu'il soit fort ou faible). L'association basée sur le sens global s'appuie sur le contraste entre des liens sémantiques forts (directs) et faibles (médiés). Ces liens sont influencés, en partie, par les connaissances préalables de l'individu (Thompson-Schill et al., 1997; Thompson-Schill et al., 1998). Dans une adaptation de la tâche d'association (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Bunge et al., 2005; Thompson-Schill et al., 1997; Thompson-Schill et al., 1998; Wagner et al., 2001), cette condition sera adaptée pour inclure une association entre des mots ambigus et leurs synonymes, représentant leur sens dominant (associé sémantique fort) ou subordonné (associé sémantique faible). L'objectif de cette utilisation explicite des mots ambigus est d'évaluer la récupération contrôlée. La tâche inclura également des associations basées sur des caractéristiques communes, et une manipulation des distracteurs sémantiques, augmentant ainsi les exigences en matière de sélection. La série de figures présentée dans la figure 4.2 (page 103) décrit les conditions de la tâche d'association entre indice et cible et leurs implications processuelles.

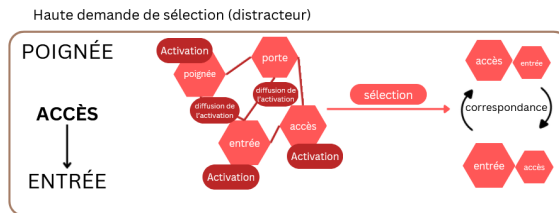
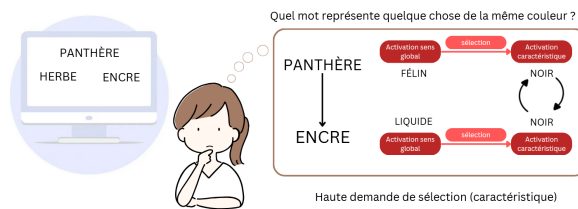
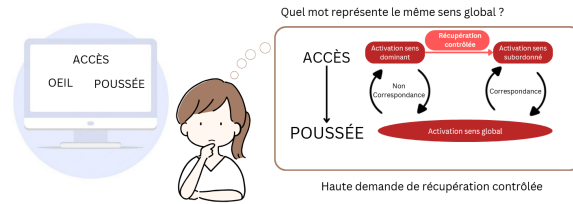
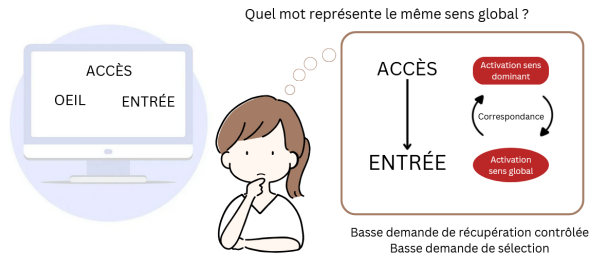


Figure 4.2 – Implications processuelles attendues dans la tâche d'association entre indice et cible

Combinées, ces deux tâches offrent une méthode intégrative pour mesurer l'activation, l'inhibition, la sélection et la récupération contrôlée en mémoire sémantique, tout en exploitant les défis intrinsèques posés par l'ambiguïté. Le vieillissement sain, la dépression majeure dans le vieillissement et la MA à son stade débutant, agiront différemment sur ces processus, mais leur interaction précise reste à clarifier.

Le vieillissement apporte des modifications structurelles au réseau sémantique, impliquant une densité de connectivité réduite et des liens plus longs entre les concepts (Cosgrove et al., 2023 ; Wulff et al., 2022 ; Wulff et al., 2022). Bien que les personnes âgées conservent une richesse sémantique importante (Cosgrove et al., 2023 ; Kavé & Halamish, 2015 ; Verhaeghen, 2003), la connectivité moins dense ralentit l'activation automatique et sa diffusion au travers des concepts dans le réseau. Cela peut se traduire par des temps de réponse plus longs dans des tâches reposant essentiellement sur une activation automatique (Wulff et al., 2022). Ce ralentissement pourrait également être exacerbé par des critères décisionnels plus conservateurs, favorisant la précision au détriment de la rapidité (Ratcliff et al., 2001 ; Stefaniak et al., 2010). La sélection, associée à la capacité d'inhibition, semble également ralentie chez les personnes âgées, particulièrement dans des tâches impliquant une évaluation consciente, comme les tâches d'association (Hoffman, 2018).

Cependant, l'effet du vieillissement sur l'inhibition sémantique dans une tâche d'amorçage n'a pas été systématiquement étudié. Une exploration de cet effet selon une tâche à faible charge cognitive (décision lexicale) ou impliquant un effort conscient (tâche d'association) pourrait éclairer ces mécanismes. En revanche, la récupération contrôlée, qui permet d'accéder à des informations contextuellement pertinentes mais moins saillantes, est rapportée comme préservée dans le vieillissement (Hoffman, 2018 ; Hoffman & MacPherson, 2022 ; Wu et al., 2023).

Une question importante peut être celle de l'interaction entre ces mécanismes. La préservation de la récupération contrôlée peut, en partie, compenser les difficultés de sélection dans des tâches complexes. Lors de jugements d'association sur des liens faibles, notamment avec des mots ambigus, un effort accru de récupération contrôlée pourrait ainsi maintenir une activation plus longue, permettant au mécanisme de sélection d'aboutir, même si celui-ci est ralenti.

La dépression n'est pas rapportée comme pouvant modifier plus spécifiquement la structure de la mémoire sémantique par rapport au vieillissement. Cependant, des déficits dans la mémoire déclarative sont rapportés, particulièrement la mé-

moire épisodique, mais ces difficultés semblent davantage liées à des altérations des fonctions exécutives et de la sémantique exécutive qu'à des troubles d'encodage ou de récupération épisodique (Lamar et al., 2012; Lee et al., 2012). En effet, les échecs de rappel épisodique dans le contexte de la dépression peuvent être attribués à une réduction des stratégies de regroupement sémantique lors de l'encodage (Elderkin-Thompson et al., 2006; Lamar et al., 2012). De plus, des performances altérées des patients dépressifs dans des tâches de fluence phonologique et sémantique suggèrent que des processus sémantiques plus essentiels sont également compromis dans la dépression (Henry & Crawford, 2005). Certaines recherches sur l'influence des traits thymiques montrent un effort d'inhibition sémantique accru (Labalestra, 2018; Raucher-Chéné et al., 2018; Raucher-Chéné et al., 2017), mais aucune étude n'a à notre connaissance, testé conjointement l'inhibition sémantique, la sélection ou la récupération contrôlée dans le contexte de la dépression chez les personnes âgées. Avec un paradigme d'amorçage impliquant des mots ambigus, des temps de latence prolongés pour les sens subordonnés seraient attendus, reflétant le ralentissement du processus d'inhibition. En raison du déficit exécutif généralisé dans le cadre de la dépression, face à une tâche d'association, des altérations seraient attendues à la fois dans la sélection et la récupération contrôlée.

Dans la MA à son stade débutant, la mémoire sémantique est rapidement affectée, avec une diminution de l'effet d'amorçage sémantique, signe d'une atteinte des concepts au sein même du réseau sémantique. Les difficultés sémantiques se manifestent également dans des tâches de dénomination et d'association mot-image (Adlam et al., 2006; Hodges et al., 1992). Ces déficits s'expliquent par une dégradation progressive du réseau sémantique, où les traits distinctifs et les concepts subordonnés sont touchés en premier, tandis que les concepts généraux restent inaltérés plus longtemps (Cejudo et al., 2022; Giffard et al., 2001; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016a). Ce déclin est le résultat d'une interaction entre l'intégrité conceptuelle et l'efficacité de l'accès sémantique (Moreaud et al., 2001; Rogers & Friedman, 2008). Ainsi, dans la tâche de jugement d'association, des erreurs plus fréquentes et des temps de réponse ralentis sont attendus dans toutes les conditions.

La section suivante est une section empirique basée sur un paradigme combinant amorçage sémantique et jugement d'association. Celui-ci sera utilisé afin d'évaluer les effets du vieillissement sain, de la dépression dans le vieillissement et de la MA (stade débutant) sur l'activation, l'inhibition, la sélection et la récupération contrôlée en mémoire sémantique.

Selon les éléments de la littérature susmentionnés, il est attendu que, lors d'une tâche de décision lexicale basée sur l'amorçage par des mots ambigus, un effet du vieillissement soit observé dans la condition mesurant l'inhibition sémantique, et que la dépression accentue cet effet. Cependant, il est prévu que tant les personnes âgées en bonne santé que celles atteintes de dépression présentent un comportement similaire et non affecté dans la condition mesurant la diffusion de l'activation sémantique. En revanche, il est attendu que la MA affecte les deux conditions, en raison de l'altération générale de la diffusion de l'activation sémantique associée à cette maladie.

Dans le cadre d'une tâche d'association, il est attendu que le vieillissement ait un effet sur les conditions mesurant la sélection sémantique, mais pas sur celles mesurant la récupération contrôlée. Concernant la dépression, un effet est attendu tant sur la sélection que sur la récupération contrôlée. En revanche, pour la MA, la question est exploratoire. En effet, en raison de l'altération généralisée de la diffusion de l'activation sémantique, des réponses plus lentes et moins précises sont attendues dans l'ensemble des conditions, sans pouvoir présumer d'un effet plus spécifique sur la sélection ou la récupération contrôlée.

Les résultats permettront de mieux comprendre les atteintes des sous-composantes de la récupération sémantique selon les contextes de vieillissement, de dépression et de MA débutante. Cette première partie empirique présente deux études : la première explore ces processus dans le cadre du vieillissement par rapport à l'âge adulte jeune (chapitre 5, page 111), tandis que la seconde compare les performances des personnes âgées dépressives et de celles atteintes de MA à un stade précoce (chapitre 6, page 147).

Partie empirique

Chapitre 5 : Age-related changes in activation, inhibition, selection and controlled retrieval in semantic memory

5.1 Abstract

Context : Our study aims to contribute to the understanding of the dynamics of semantic processing, specifically focusing on activation and inhibition, as well as selection and controlled retrieval. We hypothesized that these processes would differ between younger and older adults. Using French verbal tasks based on ambiguous words, we posited that aging might primarily affect semantic inhibition and the selection process.

Method : We recruited 110 older adults (mean age 66.9 ± 4.47) and 75 younger adults (mean age 26.64 ± 5.87). Participants completed a primed lexical decision task (LDT) to explore semantic activation and inhibition, and a clue-target association task (CTTAT) to investigate selection and controlled retrieval processes. Additionally, participants underwent a cognitive assessment that included phonemic and semantic fluency tasks, Stroop tests, the MMSE, and measures of anxiety and depression. In the LDT, an ambiguous dominant (AD, e.g. Bank-MONEY) priming condition measured activation, while an ambiguous subordinate (AS, e.g. Bank-RIVER) condition measured semantic inhibition. In the CTTAT, synonym associations of ambiguous words measured controlled retrieval, while associations based on features and semantic distractors measured selection.

Results : Although older participants were generally slower in the LDT (+120 ms across conditions), both age groups exhibited the fastest reaction times in the

AD condition and were significantly slower in the AS condition. This suggests that semantic activation and inhibition are not independently affected by aging. In the CTTAT, older participants performed better in the synonym association condition, while younger participants excelled in the feature association condition. This aligns with the hypothesis that controlled retrieval remains preserved with aging, whereas selection does not. However, the presence of semantic distractors notably impacted older adults when associating by synonyms, but not by features, raising questions about the interaction between interference management and controlled retrieval in aging.

Conclusion : This research demonstrated age-related impacts on selection but did not identify a specific and independent effect of age on semantic activation, inhibition, or controlled retrieval. However, older adults may exhibit greater sensitivity to distractors, revealing challenges in suppressing irrelevant information during semantic tasks. These findings highlight age-related nuances in cognitive mechanisms throughout adulthood.

5.2 Public Significance statement

As we get older, our ability to judge and select the correct meaning of words can change. Our study showed that both younger and older adults can process the meaning of words, whether they have several meanings or just one. However, older adults find it harder to ignore irrelevant information when trying to choose the correct meaning. For example, when older adults had to associate words with their synonyms while ignoring distracting words, they had more difficulty than younger adults, while without these distractions, they performed just as well but generally slower. On the other hand, older adults had more difficulties to link two concepts based on their features, which is an exercise that involves more selection, but in this case the distractors did not affect them as much. These results follow the line of research arguing that the understanding of how age affects verbal processing is dependent on a multidetermined and nuanced pattern.

5.3 Introduction

Semantic memory is the part of long-term declarative memory that contains our general and decontextualized knowledge, in contrast to episodic memory, which contains knowledge that is recollected with elements of its encoding context (Re-

noult et al., 2019; Tulving, 1972). It is composed of the collection of concepts, or units of meaning (or nodes), and the connections between them, with the term 'semantic' emphasizing declarative units of meaning with a linguistic dimension (Pillon & Samson, 2003, 2014).

5.3.1 Activation and inhibition

The theoretical understanding of semantic memory has gradually evolved in a structure of concepts that emerge from the gathering of various units of meaning, organized in a network (Barque et al., 2023; Bolinger, 1965; Collins & Loftus, 1975; Collins & Quillian, 1969; Harris, 1954; Smith et al., 1974; Wittgenstein, 1953). One prevailing model, proposed by Collins and Loftus (1975), describes a non-hierarchical network of interconnected nodes in which activation spreads from one to another based on semantic similarity and with a strength of activation relative to the length of the link or the number of shared features. Among different theoretical frameworks that have assigned a numerical value the association between concepts is the Latent Semantic Analysis (LSA) (Landauer & Dumais, 1997; Landauer et al., 1998). While being a variant of distributional models based on Natural Language Processing (Bonin et al., 2003; Ferrand et al., 2018; Steyvers & Tenenbaum, 2005), it provides a measure that respects both the notions of similarity and length that are constitutive to Collins and Loftus model's (1975).

Furthermore, the retrieval of a semantic meaning not only requires activation but also access (based on executive functions) to the activated nodes (Laisney et al., 2011; Moss et al., 2005; Neely, 1977; Nozari, 2019; Warrington & Shallice, 1979). This distinction does not reach full consensus (Rapp & Caramazza, 1993). However, based on the postulate that activation and access can be independently impaired in various pathological contexts (Mirman & Britt, 2014), and that frontal lesions can impair retrieval in semantic memory through executive functions (for discussion, see Thompson-Schill et al., 1997, 1998, 1999, 2005), we adhere to the premise supporting this distinction. Mirman and Britt (2014) propose a mechanism, the activation-based hypothesis, in which the role of activation influences the necessary involvement of executive functions. Following activation, a prolonged refractory period (during which the activation of the representation is suppressed) may occur, and excessive semantic activation leads to interference, necessitating competitive selection and semantic control. These processes may differ, even for the same concept, as they are influenced by various tasks and

contextual factors (Novick et al., 2009). This brings us to a closer look at the specific executive processes that come into play to manage this dynamic interaction between activation and access.

An inhibitory process (Brown, 1979; Burgess, 1997; Copland et al., 2007; Raucher-Chéné et al., 2018; Simpson & Burgess, 1985) is proposed to follow activation. Various authors differently define this process. The interactive activation theory (Grossberg & Schmajuk, 1987; McClelland, 1991; McClelland et al., 2006; McClelland & Rumelhart, 1981) proposes that activation involves the activity of excitatory and inhibitory neurons. This process aims to resolve competition and facilitate access to the target among activated elements that are irrelevant to the context. This inhibition also aligns with the idea that the number of elements simultaneously activated is limited (Amit & Mongillo, 2003a) and it may correspond to a process of semantic integration (McDermott et al., 2003). This semantic inhibitory process is observed after 500 milliseconds of activation (Holderbaum et al., 2019) and is associated with a shift in activity within the ventral and dorsal prefrontal regions (Copland et al., 2007; Holderbaum et al., 2019). Semantic priming, an experimental paradigm relying on the implicit part of semantic memory, is used to test semantic activation (Balota & Lorch, 1986; Brunel & Lavigne, 2009; Forster, 1981; Hutchison et al., 2013; Lupker, 1984; Moss et al., 1994; Neely, 1977, 1991a; Neely et al., 2010; Thompson-Schill et al., 1998), and inhibition (Copland et al., 2007; Holderbaum et al., 2019; McClelland & Rumelhart, 1981). The semantic priming effect (SPE) is the facilitation of processing an item (e.g. cat) when it is preceded by a related item (e.g. mouse) (Balota & Lorch, 1986; Brunel & Lavigne, 2009; Forster, 1981; Hutchison et al., 2013; Lupker, 1984; Moss et al., 1994; Neely, 1977, 1991a; Neely et al., 2010; Thompson-Schill et al., 1998) and it occurs because the activation of the first item automatically spreads along the network links, preactivating the second (Hutchison et al., 2013; Meyer & Schvaneveldt, 1971; Neely, 1991b). Ambiguous words, which require greater executive contribution during processing, are interesting in the context of their less usual meanings. Neuroanatomical evidence supports the involvement of increased executive effort when processing these subordinate meanings (Bilenko et al., 2008; Gennari et al., 2007; Humphreys & Lambon Ralph, 2017; Kousaie & Taler, 2024; Rodd et al., 2005).

Various models have been proposed to explain the semantic processing of ambiguous words. The exhaustive access model posits that all meanings of an ambiguous word are activated simultaneously, irrespective of context (Onifer & Swinney, 1981). In contrast, the reordered access model incorporates the roles

of context and frequency effects, suggesting that without contextual clues, more frequent meanings are activated faster and more strongly than less common ones (Duffy et al., 1988; Rodd et al., 2002; Rodd, 2020; Simpson & Burgess, 1985).

Research by Rodd et al. (2002) highlighted both the advantages and disadvantages of semantic processing for ambiguous words. Kellas et al. (1988) demonstrated facilitated lexical decisions for ambiguous words, which they attributed to the presence of multiple lexical entries and the independent inhibition of competing entries. Using a priming protocol, Copland et al. (2007) found that responses were fastest for dominant meanings, slower for subordinate meanings, and slowest for unrelated targets. Decreased activation in the left inferior frontal gyrus (LIFG) was associated with subordinate responses. This aligns with the theoretical framework of Simpson and Burgess (1985), who proposed that in the absence of context and at long SOAs, only the dominant meaning is primed. According to them the long SOA signifies the conclusion of the automatic stage, where both meanings are activated to similar levels, and the beginning of the controlled stage, during which the dominant meaning is prioritized and the subordinate meaning inhibited. The lack of priming for subordinate meanings at longer SOAs is thought to result from lateral inhibitory connections between word senses at the semantic level.

Based on this, Copland et al. (2007) hypothesized that the LIFG might serve as a neural substrate for meaning suppression due to its role in selecting among competing semantic representations, a process potentially involving inhibitory mechanisms during controlled semantic processing (Johnson & Anderson, 2004; Thompson-Schill et al., 2005). However, their observation of decreased LIFG activity during the subordinate meaning condition did not support this interpretation.

Copland et al. (2003, 2007) used a lexical decision task combined with a priming based on ambiguous words (e.g. right) that were related to a target corresponding or to their most usual, dominant, meaning (right means correct), or to their less usual, subordinate, meaning (right means the direction). Their fMRI measures showed a facilitation effect for dominant meaning, corresponding to a reduced activity in the cortical area associated with semantic activation (the middle temporal cortex), and an inhibitory effect in processing subordinate meaning, corresponding to a change of activity of the left inferior prefrontal regions (Duffy et al., 1988; Rodd et al., 2002; Rodd, 2020; Simpson & Burgess, 1985). These regions (the ventral and dorsal prefrontal cortex) were already identified as involved in

the post-lexical process of integration of semantic meaning by McDermott et al. (2003).

In priming tasks, automatic spreading of activation is measured between 150 to 500 ms with a short SOA (Altarriba & Basnight-Brown, 2007; Becker, 1980; Neely, 1991b), while an inhibition process appears with a long SOA (over 500 ms) (Holderbaum et al., 2019). To restrain the influence of any other cognitive effort, priming paradigm involves low cognitive cost tasks such as lexical decision task, where participants judge whether a string of letters forms an existing word.

5.3.2 Selection and controlled retrieval

Another distinction between executive functions in semantic processing emerged with research that primarily focused on identifying the involvement of distinct parts of the prefrontal areas in long-term memory retrieval (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Moss et al., 2005; Thompson-Schill et al., 1998; Wagner, 2002; Wagner et al., 2001). These teams have debated the link between these distinct brain areas and two processes, called selection and controlled retrieval. In this research, we will not delve into the neuroanatomical debate, focusing instead on the relevance of observing these processes separately through behavioral tasks.

Selection (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Hoffman & Morcom, 2018; Moss et al., 2005; Thompson-Schill et al., 2005; Thompson-Schill et al., 1997; Thompson-Schill et al., 1998) is an executive process intervening when alternative semantic knowledge are activated and in competition. Several authors (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Hoffman et al., 2009, Moss et al., 2005; Thompson-Schill et al., 1997, 1998, 1999) have experimentally manipulated selection demand by using association tasks that emphasize different semantic dimensions. For "high selection demand" tasks focused on single semantic features (e.g. color or size associations), while "low selection demand" tasks involved broader similarity-based associations. Additionally, selection demand was increased through manipulations such as adding more distractors or presenting semantically related but irrelevant items. To illustrate these manipulations, consider a task that demands associating items based on the common feature "color," with the clue "ladybug" and the target "peony," accompanied by distractors "cup," "beetle," and "book." This task involves three demanding selection conditions : (1) selecting the color for each item, (2) navigating through numerous activated features due to three irrelevant items, and (3) dealing with the semantically related

distractor "beetle," which intensifies selection demand by requiring participants to "select against" it, i.e., not choosing the incorrect distractor but the correct response, in this case, "peony."

Controlled retrieval of semantic knowledge refers to the effortful process (Pijpers-Kooiman et al., 1995; Wagner et al., 2001) involved when ascending retrieval mechanisms enabled by automatic activation (Pijpers-Kooiman et al., 1995; van Loon-Vervoorn & Willemsen, 1989) fail to access relevant information (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Moss et al., 2005; Thompson-Schill et al., 1998). Several authors have defined control in semantic retrieval as the active process needed in situations where pre-experimental associations don't support automatic retrieval of task- or context-relevant knowledge, illustrated by weakly associated semantic pairs such as "candle – halo" (Candle – [flame] – halo) (Gabrieli et al., 1998; Poldrack et al., 1999; Wagner et al., 2001).

Several authors (Badre et al., 2005; Bunge et al., 2002; Wagner et al., 2001) propose the separated manipulation of selection and controlled retrieval, even though they acknowledge a possible common factor to both processes. In an association judgment task, they identified a selection and a non-selection component, related to four manipulations of design (illustrated in figure 5.1). First, instruction of associations varied by judgment specificity, associating a clue with a target either based on overall meaning (low selection demand) or specific characteristics (high selection demand). Secondly, the semantic linkage strength between clue and target varied between strong (low controlled retrieval demand) and weak (high controlled retrieval demand). The third manipulation was on the number of targets that could be 2 or 4 (4 increasing selection demand). Finally, the distractor was manipulated to be either competitive (semantically related to the clue but not a correct choice) or non-competitive, aiming to increase reliance on selection. Results showed that the longer response times were for characteristic-based judgments or when semantic linkage of overall meaning was weak, presented with 4 options and included a competitive distractor. The factor analysis highlighted the two main components indicated that selection components were strongly associated with competitive distractor manipulation, judgment specificity, and semantic linkage strength and that the non-selection component correlated with judgment specificity and semantic linkage but not competitive distractor manipulation.

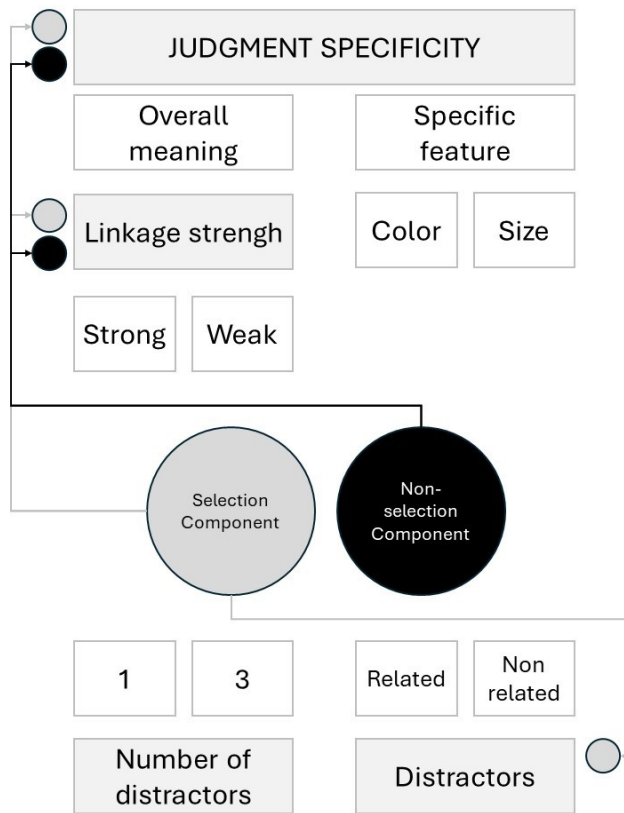


Figure 5.1 – Representation of selection and non-selection components among the manipulations of the Association Task explained in Badre et al. (2005)

5.3.3 Effect of ageing

Regarding the effect of cognitive aging on the semantic activation, measured with semantic priming, some authors support that activation of concepts and the spread of this activation is unaffected by healthy aging (Giffard et al., 2001 ; Laisney et al., 2011 ; Ouyang et al., 2020), even improved (Laver & Burke, 1993). However, recent findings suggests that aging does affect the structure of the semantic network, with a smaller average degree (number of related semantic concepts) and longer link lengths, compared to those of younger adults (Wulff et al., 2022). This last finding will therefore imply a diminution of the efficiency of semantic priming in healthy aging. Moreover, older adults perform more accura-

tely in tasks requiring semantic knowledge than younger adults when groups are paired based on their sociocultural thresholds (Hoffman, 2018). Priming tasks remain the most sensitive measures of the effect of aging on the semantic activation process, as supported by a systematic review by Joyal et al. (2020). Their review concluded that the effect of age was significant when measured on accuracy and response times, but not when measured on N400 effect amplitudes that appeared only slightly and not significantly smaller in healthy aging (Joyal et al., 2020). The absence of a significant aging effect on the spreading of activation in semantic memory is moderated by the influence of parameters such as the nature of the semantic link (Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016a) or the spelling (Fabre & Lemaire, 2005). To our knowledge, the effect of aging on the processing of ambiguous words compared with monosemic words in a priming task has not yet been assessed in existing literature. We hypothesize that the same facilitation effect (semantic priming effect) will result from spreading of semantic activation for monosemic and ambiguous words when ambiguous words are used in their dominant sense. However, the use of ambiguous words in their subordinate sense, with an SOA of 1000 ms, should allow an executive process of semantic inhibition to emerge. As executive contributions are known to be slower with aging (Lacreuse et al., 2020), this condition is expected to result in significantly longer response times for older adults, supporting a deleterious effect of aging on semantic inhibition.

Regarding the effect of age in selection and controlled retrieval processes, Hoffman (2018) adapted Badre et al.'s (2005) semantic association task to compare the age-related differences in selection and controlled retrieval of semantic information between young and older adults using various executive tasks (the trail making test, Eriksen Flanker task, Wisconsin card sorting test, and verbal fluency test). The results showed that controlled retrieval of less salient information was age-invariant and positively correlated with the breadth of semantic knowledge. In contrast, mechanisms for selecting task-relevant aspects of semantic knowledge appeared to be affected by age and were correlated with domain-general executive control tasks (Hoffman, 2018). Hoffman's results suggest that aging negatively impacts selection but not controlled (purposeful) recall of additional information in semantic memory. Based on the work of the authors previously cited in this theoretical introduction, the present research will use of a lexical decision task with ambiguous priming (LD'T) to separately measure semantic activation and inhibition, and a clue to target association task, with distractors (CT-TAT) to separately measure selection and controlled retrieval and examine the

effect of aging on these processes.

We constructed both experimental protocols around ambiguous words, presented according to their dominant or subordinate meaning. In the LDT, ambiguous words are used to enhance the semantic inhibition implicated in the processing of their subordinate meaning. And in the CTTAT, they are used to manipulate the demand of controlled retrieval through semantic linkage strength between clue and target. Clues will be ambiguous words required to be associated with their dominant, and therefore, strong semantic linkage (low controlled retrieval demand) or their subordinate, and therefore, weak semantic linkage (high controlled retrieval).

To our knowledge, the LDT with ambiguous priming has not yet been used to measure the effect of aging, while the CTTAT has not been applied in French or using ambiguous words.

Based on the hypothesis that inhibition and selection, but not controlled retrieval, are affected by age, we expect to see an age effect on the inhibition process involved in a lexical decision task when the word to process corresponds to the subordinate meaning of an ambiguous prime. We are also expecting an increased effort of selection for the older participants in the manipulation of selection demand of the clue to target association task. This effect will manifest as a gradient, strongly impacting the selection of a feature, less strongly affecting the association of the overall meaning of an ambiguous word with a synonym corresponding to its subordinate sense and not affecting the association of the overall meaning according to its dominant sense at all. Additionally, we expect the presence of a related distractor to have a greater impact on older adults, while the number of distractors should not influence the outcome. Finally, the interaction effect between the enhancement of controlled and selection demands will be observed in an exploratory manner.

The design of the LDT is directly inspired by the work of Copland et al. (2007) and Labalestra (2008). The word corpus is originally conceived, except for the lists of non-words that were taken verbatim from Labalestra's work (2018), with her kind permission. The design of the CTTAT is directly inspired by Hoffman (2018) but has been recomposed with various levels of interaction, the use of ambiguous word for the global judgement condition, and an original corpus of French words.

5.4 Method

5.4.1 Sample size justification

For the sample size based on the LDT, we conducted an a priori power analysis for a generalized linear mixed model through simulations, following Brysbaert and Stevens (2018) recommendations and using the R package lmer (Kuznetsova et al., 2015). The results indicated that a sample of seventy-five participants provided a power of 0.79, and a minimum sample of one hundred participants provided a power of 0.90.

For the CTTAT, the sample size was calculated using the R package pwr (Champany et al., 2017) for a desired a priori power of 0.80, an expected mean effect size of $d=0.25$, and a significance level of $p < 0.05$, following Langenberg et al. (2023) recommendations for a repeated-measures ANOVA design. It indicates that at least sixty-eight participants per group were necessary. The details are provided in Section 2 of the supplementary material.

5.4.2 Participants

According to these prior estimations, we recruited 185 healthy adults between June 2021 and June 2024, 110 older, (66.9 ± 4.47) and 75 younger (26.64 ± 5.87) by written announcement for the study. The study had received ethical approval from the central ethics committee of ULB Erasme Hospital (Belgium) and respect the WMA Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (Association, 2013). Informed consent was obtained from all participants. The data of one young participant were not used because he interrupted the completion of the protocol. All participants reported being in good health, with no history of psychopathology of neurological illness, or neurodevelopmental diseases, neither due to vascular accidents, nor head trauma. Demographic information about the participants is reported in Table 5.1.

5.4.3 General psychocognitive assessment

The participants completed a general assessment of cognitive function and domain-general executive abilities. The participants of both groups completed the tasks of phonemic and semantic fluency (within two minutes). Semantic fluency requires generating words belonging to a specific category and relies more

on breadth of semantic knowledge, while in the phonemic fluency the participant must produce words starting with a specific letter and relies more on the executive contribution to semantic processing. The domain-general executive abilities were measured using the Stroop test (Bayard et al., 2009; Golden & Freshwater, 1978), that measures cognitive control and inhibition of interference by requiring the participants to name the color of the ink a word is printed in, rather than the word itself. For both groups, the anxiety was tested (as state or trait) with the Spielberger's State and trait anxiety inventory (Spielberger, 2010) and the presence of depressive symptoms was measured with the Beck depression inventory (Beck et al., 1996) for the younger participants and the geriatric depression scale (Yesavage, 1988) for the older participants. The older group also completed the Mini-mental State Evaluation (MMSE) (Folstein, 2001), a short test designed to screen for cognitive impairment, particularly in the context of dementia.

	Older group	Younger group	p
N	110	74	
Age	66.90 (4.47)	26.64 (5.87)	<0.001
Woman (%)	64 (58.2)	42 (56.8)	0.968
Right-Handed (%)	98 (89.1)	59 (79.7)	0.122
Education	13.17 (2.11)	14.16 (1.19)	<0.001
BDI 2 (/63)		8.88 (7.28)	
GDS (/30)	4.32 (4.25)		
Anxiety trait (Stai)	37.39 (10.94)	42.51 (10.93)	0.002
Anxiety state (Stai)	33.18 (12.81)	33.18 (11.41)	0.997
Semantic Fluency (2 min.)	29.15 (7.69)	39.39 (9.18)	<0.001
Phonemic Fluency (2 min.)	23.65 (7.42)	27.49 (7.37)	0.001
Stroop interference score	0.30 (0.10)	0.20 (0.07)	<0.001
MMSE	28.95 (1.08)		

Note : BDI2 (Beck et al., 1996) : Beck Depression Inventory revised; STAI : Spielberger Test Anxiety Inventory (Spielberger, 2010).

Table 5.1 – Sample demographic data and general cognitive assessment

5.4.4 Test of semantic activation and semantic inhibition : Lexical Decision Task (LDT)

With an original corpus of words (supplementary material part 1 : S2.b.), the LDT was composed of four versions to mitigate the psycholinguistic attributes (concreteness, frequency, orthographic neighborhood, length) of the verbal content and minimize its impact on response times. Prime-target pairs were categorized based on semantic relationships into four tiers. These tiers comprised pairs wherein the prime word was either an ambiguous word, followed by a semantic associate corresponding to its dominant meaning (AD) or its subordinate meaning (AS), or a monosemic word connected to a semantic associate (M), or two entirely unrelated words (NR). Condition AD represents automatic activation and spreading, while condition AS involves both automatic activation and spreading, as well as a process of inhibition of the dominant meaning to access the subordinate one.

The rationale for the counterbalancing strategy is described in S2.c, the SOA of 1000 ms is explained in point S2.d, and details on words pairs balancing for concreteness, frequency, orthographic neighborhood, and strength of semantic association (by LSA) are described in points S2.e to S2.h, with means and homogeneity values listed in Table S2. Each participant individually responded to 168 items, without pauses. The total number of items in each version included 8 AD, 8 AS, 16 M, 32 counterbalanced NR, as well as 20 filler unrelated trials and 84 pairs where the target is a non-word. The conditions were intended to measure semantic activation (AD) and inhibition (AS) separately. Table 5.2 presents an example of the counterbalancing between the conditions and the versions

For this LDT (Copland et al., 2007 ; Labalestra, 2018), the main difference with the previous work of Copland is the inclusion of a monosemic condition of semantic association and the composition of a new original corpus of words as the task had to be provided in French. Figure 2 shows how the sequences were presented at the participants, including successively a fixation cross (200 ms), a prime word (500 ms), a blank screen (500 ms) and a target (which could be either a word or a non-word), which remained on the screen until the participant's response. As presented in figure 5.2, the participant was instructed not to judge the first word but to judge whether the second was a French word (answer "yes") or not (answer "no"), and to answer as fast as possible while trying to avoid mistakes. Participants were asked to keep both hands among the two computer keys (patched with a colors sticker with "O" or "N"). The "O" (yes) response was always put at the key managed by the dominant hand of the participant.

Condition (N trials)	PRIME	TARGET	Counterbalancing
	500 ms	500 ms	Until response
EXAMPLE VERSION 1			
AD (8 trials)	e.g. BANK	e.g. MONEY	Counterbalanced
AS (8 trials)	e.g. RIGHT	e.g. DIRECTION	Counterbalanced
M (16 trials)	e.g. PHONE	e.g. ANSWER	Counterbalanced
NR (32 trials)	e.g. GRASS	e.g. COMPUTER	Counterbalanced
Fill-in NR (20 trials)	e.g. BOOK	e.g. PLANT	Not counterbalanced
Non-words (84 trials)	e.g. NOSE	e.g. PUTCIRE	Equal among versions
EXAMPLE VERSION 2			
AD (8 trials)	e.g. RIGHT	e.g. CORRECT	Counterbalanced
AS (8 trials)	e.g. BANK	e.g. RIVER	Counterbalanced
M (16 trials)	e.g. SAVINGS	e.g. MONEY	Counterbalanced
NR (32 trials)	e.g. PHONE	e.g. DIRECTION	Counterbalanced
Fill-in NR (20 trials)	e.g. PLANT	e.g. BOOK	Not counterbalanced
Non-words (84 trials)	e.g. NOSE	e.g. PUTCIRE	Equal among versions

Table 5.2 – Example of word counterbalancing across conditions in four versions of the lexical decision task (LDT)

Each participant performed fourteen training trials to get familiar with the sequence, the instructions, and the computer keys. During the training they received feedback, and the instructions were explained again if necessary. After the training, they did not receive any more feedback. Each participant responded to 168 sequences. The presentation of the words was randomized by the program. They were not informed of the purpose or of the composition of the task. At the end they were asked if they noticed something particular and most of the participants answered no, while less than 5% answered they thought that some words were less usual than others and less than 7% indicated that sometimes some words seemed similar. No participants indicated a consciousness of the use of ambiguous words.

5.4.5 Test of semantic selection and controlled retrieval with a Clue to Target Association Task (CTTAT)

The CTTAT, presented in figure 5.3 (page 127) consists of two versions differing only in the number of distractors (2 or 4 words). Participants must choose

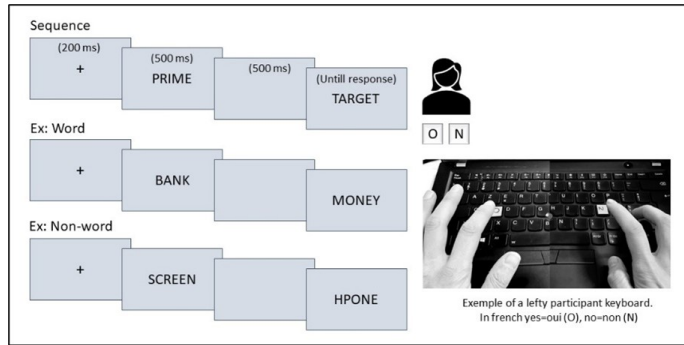


Figure 5.2 – Screen-sequence in the lexical decision task

Note : For illustration, words are in English while in the task itself, they were presented in French.

a target based on a clue, focusing on similarity of meaning (synonyms), or size or color (features) across three blocks. In the Synonym condition, participants were asked to associate the words on the overall meaning (e.g. BANK – edge). The instructions stressed the importance of choosing a word not because it was related to the clue, but because its overall meaning was the most similar, to differentiating targets from semantically related distractors. Twenty-eight ambiguous words from the Lexical Decision Task corpus are utilized in this second task, each paired with targets representing either synonym of their dominant or subordinate meaning.

Each participant completed 60 trials : 14 synonym dominant trials, 14 synonym subordinate trials, 16 size-based-, and 16 color-based-trials. For each condition of association, in half of the trials the distractor was semantically associated with the clue (semantic link condition), but unfit to correspond to the instruction, to enhance the selection demand. For example, in the proposition “[cue] caterpillar – [target] centipede – [distractor] butterfly”, “centipede” is a synonym of caterpillar, while “butterfly” is semantically linked to “caterpillar” but it does not have the same meaning. In the other half, the distractor was incongruent. The task was implemented on a testable platform (Rezlescu et al., 2020) and conducted on-screen, with response keys 1, 2, or 1, 2, 3, 4, aligned on the center of the keyboard. For each block, 3 training trials were provided, with feedback to ensure understanding of the instructions. Participants did not encounter difficulties in comprehending the instructions.

The CTTAT follows the authors’ previous work described in the theoretical sec-

tion (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Hoffman, 2018; Moss et al., 2005; Thompson-Schill et al., 1997; Thompson-Schill et al., 1998) but with three main differences. Firstly, we replaced the strong/weak semantic associate condition with ambiguous words, intended to be associated to a synonym and paired with a word corresponding to their dominant or subordinate meaning. Secondly, we balanced the presence/absence of a distractor semantically related to the clue across all association conditions. While previous tasks were in English, we constructed our original corpus using French words.

All words are listed in Table S16, while Table S4 presents the mean and standard deviations (sd) of concreteness, imageability, frequency, length, and LSA strength of association for all the categories of words in the tasks. Due to the combination of meaning conditions and the number of words to associate in each trial, a homogeneous balance between psycholinguistic conditions was not achieved. Therefore, these factors are introduced as covariates in the statistical analysis of the results.

For both experimental tasks, we used LSA values (Landauer & Dumais, 1997; Landauer et al., 1998) to determine the strength of semantic links between word pairs and the psycholinguistic values concreteness, frequency, and orthographic neighborhood were collected from the French lexical database Lexique (New et al., 2004). When necessary, supplementary values of concreteness or determined through a pilot sample of participants. The details of these measures are described in the supplementary material.

CONDITION OF ASSOCIATION 1 and 2

The closest meaning: ambiguous cue with dominant or subordinated meaning.

Instruction: "choose the closest meaning". Words will appear on the screen with a main WORD above them. You must choose which of the 4 words below represents the closest meaning to the main word. Although they are not always synonyms, the two words should be able to be used in the sentence "WORD1 is a bit like WORD2" or in the sentence "WORD1 has almost the same meaning as WORD2". The chosen answer must not simply be related to the main word but must correspond to its closest meaning. There is always one right answer. Let us start with some attempts to practice."

(dominant) PERCEPTION (feeling / collection)	
(1) FONCTIONNAIRE	(2) ROSIER
(3) POUPÉE	(4) SENSATION
The answer is "sensation." The distractor "fonctionnaire" (public employee) is semantically related to the clue.	

(subordinate) GLACE (mirror / ice cream)	
(1) SORBET	(2) CIGARE
(3) PORTRAIT	(4) HOUX
The answer is "sorbet". The distractors are not related to the clue	

CONDITION OF ASSOCIATION 3 and 4

Association feature-based

Instruction for FIND THE SAME SIZE: Words will appear on the screen with a main WORD above them. You have to choose which of the 4 words below is the name of something that is the closest in size to the main WORD. There is always a correct answer.

Instruction for FIND THE SAME COLOR: Words will appear on the screen with a main WORD above them. You have to choose which of the 4 words below is the name of something that has the same color of the main WORD. There is always a correct answer.

Let's start with some attempts to practice.

(size) CAILLOU (pebble)	
(1) FILLETTE	(2) PHONOGRAPHE
(3) INFORMATION	(4) DENT
The correct answer is "dent" (tooth) because it has the same size of a pebble. The distractors are not related to the cue	

(color) COCCINELLE (ladybug)	
(1) PUCERON	(2) STEREO
(3) COMPLICITÉ	(4) GROSEILLE
The correct answer is "groseille" (based on red). The distractor "puceron" is semantically related to the cue.	

Figure 5.3 – Examples of trials in the clue to target association task

5.4.6 Procedure

The participants answered the general psychocognitive assessment in the same order and then completed the LDT and the CTTAT. The presentation of the two experimental tasks was counterbalanced; for each group, every other participant started with one task, and the next with the other. For both experimental tasks, accuracy, and reaction times (RT) were recorded. Participants were instructed to respond as quickly as possible while avoiding mistakes, but the programming of the task did not impose a limitation on the RT. For the CTTAT, participants were informed that there was always a correct answer among the propositions. Participants were sitting at 70 cm in front of a screen and the testing duration varied from 50 to 60 minutes according to the participants.

5.4.7 Statistical analysis

The collected data of both experimental tasks were analyzed based on the proportion of accuracy and reaction times; the data extracted from the testable software were pre-processed with Python (Van Rossum & Drake, 1995) libraries Os, Panda (McKinney, 2010) and NumPy (Harris et al., 2020; McKinney, 2010). The pre-processed data were imported into R studio (Allaire, 2012) for linear regression or JASP (Version 0.18.3) (Love et al., 2019) for repeated measures ANOVAs and correlation matrix. All scripts and outputs are shared on OSF.

Analysis of the LDT results

Only the responses from the conditions involving ambiguous dominant and subordinate meanings, monosemic words with semantic associates, and non-related words were analyzed. All non-counterbalanced fill-in items and non-words were excluded. To achieve a more accurate estimation of the priming effects, ten participants from the older group were excluded from the analysis due to atypical or extreme responses that could potentially distort the overall results. Preprocessing of the LDT included filtering out incorrect answers. The remaining reaction times were then screened for outliers using the median absolute deviation (MAD) method (Leys et al., 2019; Leys et al., 2013), which led to the suppression of an additional 6.73% of the data by placing the threshold of the outliers at a value of three (very conservative under Miller's criteria (Miller, 1991). The MAD method is described in the supplementary material.

Following the recommendations of Baayen et al. (2008); Brown (2021); Brysbaert

and Stevens (2018); Hohenstein et al. (2010); Luke (2017) we chose to analyse our LDT data using linear mixed models (LMM) which account for both participants and words as crossed random effects, in addition to the priming condition and group, retaining much more statistical power for these designs (Baayen et al., 2008; Brown, 2021; Brysbaert & Stevens, 2018; Hohenstein et al., 2010; Luke, 2017; Stefaniak, 2018).

At first, a general linear regression was performed on the complete dataset, incorporating both groups. This approach allowed for an examination of the overall effects of groups and condition levels, as well as the interaction between these factors.

Secondly, after establishing the overall effects, it became pertinent to explore the relationships specific to each group. Separate regressions were conducted because the sample sizes for each group were sufficient to support this analysis. Separate regressions allowed for identifying specific differences, as each group may respond differently to the levels of condition, enabling the detection of trends or effects that might be obscured in an overall analysis.

The analysis were performed on the inverted RT [invRT] (calculated as $-1000/\text{RT}$) as recommended by Brysbaert & Stevens (2018), who showed that a comparison between analyses using invRT and those using RT indicates that the former is more potent than the latter. It leads to reduced noise (residual variance) and higher estimates of both fixed and random effects.

Datasets were included in a LMM based on the restricted maximum likelihood estimation (REML). This method transforms data to focus on random effects, computes a likelihood function, and optimizes it for best-fitting parameters. It aims to find parameter values that make observed data most probable. This method helps manage bias from random variables like participants and prime/target words. In the outputs, the attention is focused on the “estimates”, that quantify the variability due to random factors, on the “standard errors” for these estimates, that indicate the uncertainty associated with the parameter values, and on the “likelihood value”, considering that higher likelihood values indicate a better fit. To evaluate the post-hoc pairwise comparisons, we calculated the estimated marginal mean relative to the model and compared them using a Tukey correction, and the effect sizes in Cohen’s d , with the emmeans package (Lenth & Lenth, 2018) in the R language.

We also conducted a comparison of RT for the ambiguous primes depending on whether they were followed by a target associated with their dominant meaning

or their subordinate meaning. To achieve this, we computed a Semantic Priming Effect (SPE) facilitation effect of dominant (compared to subordinate) prime for each ambiguous word, using the formula based on Mean Response Times (mRT) = $(mRT_{\text{subordinate}} - mRT_{\text{dominant}}) / (mRT_{\text{subordinate}} + mRT_{\text{dominant}}) * 100$. The homogeneity of variances between the SPE of younger and older groups was assessed using a Levene's test.

Analysis of the CTTAT results

For the CTTAT, the data frame containing raw data of the clue to target association task (CTTAT) was pre-processed with Python to exclude incorrect answers (18.35% of the data) and the remaining RT were screened for outliers (5.59% of the data), also using the MAD method (Leys et al., 2019; Leys et al., 2013) with threshold of the outliers at three (very conservative under Miller's criteria (Miller, 1991) for handling data variability and insuring rigorous control for outliers.

Several models of mixed linear regression were tested to analyze these data, but the models fail to converge due to the important number of levels for the conditions compared to the total amount of data. To maintain the measure of all conditions and interactions, we choose to analyze these results using repeated measures ANOVA on means by participant and condition.

The mean accuracy (in % of correct answers) and RT was calculated for each participant and repeated measures ANOVAs were used on both data. In both analyses, there were two within-participants factors (condition of association, condition of distractor) and two between-participants factors (the group, younger or older, and the number of distractors, 1 or 3). The condition of association had 4 levels (synonym for ambiguous (1) dominant, (2) subordinate meaning, association on feature (3) color or (4) size), and the condition of distractor had 2 levels (one distractor semantically related to the clue, or, all distractors were unrelated).

5.4.8 Transparency and openness

The list of items of the experimental tasks and the psycholinguistics data about the items, the scripts and the output for the analyses of all the experiments of the present study are available on OSF. The experimental tasks were built with the Online testing platform Testable.org (Rezlescu et al., 2020) and tasks are available (LDT; CTTAT). This study was not preregistered. The data were pre-processed with Pycharm 2024.1 version in the Community Edition released un-

der the Apache License and with the Pandas (McKinney, 2011), Os and Numpy (Oliphant, 2006) libraries. The statistical analysis were led in R with the R studio framework version 2024.04.2 Build 764 (Allaire, 2012), and Jasp statistical software version 0.18.3.0 (Love et al., 2019). All data, program code, and other methods developed by others are referenced in the text and listed in the references section. We report how we determined our sample size, all data exclusions, all manipulations, and all measures in the study.

5.5 Results

5.5.1 Test of semantic activation and inhibition : Lexical Decision Task (LDT)

Table 5.3 presents mean reaction times of every priming condition and the differences of each compared to a monosemic condition.

Condition	Younger group		Older group	
	Mean (SD) RT	Diff. RT from M	Mean (SD) RT	Diff. RT from M
M	742 (20)	—	868 (19)	—
AD	739 (12)	-3.07	846 (12)	-21.18
AS	773 (13)	30.9	890 (13)	22.25
NR	771 (11)	29.48	887 (8)	19.15

Note : M = monosemic, AD = ambiguous dominant, AS = ambiguous subordinate, NR = non-related

Table 5.3 – Means and standard deviation of reaction time in LDT

The results of the linear regression on all data with the group as a between-subjects variable and the priming condition as a within-subjects variable are reported in the supplementary material, section 2 (point 2.b.I. General linear regression on all data with group and condition as independent variables).

This result shows a main effect of the group ($p < 0.001$), indicating that the older group was overall slower than the younger group, and a main effect of priming condition, indicating that all participants responded significantly slower when the prime was an ambiguous word followed by a semantic associate of its subordinate meaning ($p = 0.05$) or when the prime and target word were unrelated ($p < 0.001$), compared to the other conditions. As expected, the conditions of dominant ambiguous words and monosemic semantic priming were the fastest for all

participants. We found no interaction effect between age and priming condition. Table 5.4 displays a descriptive plot of the mean RT (with the standard error) for each condition, for both groups.

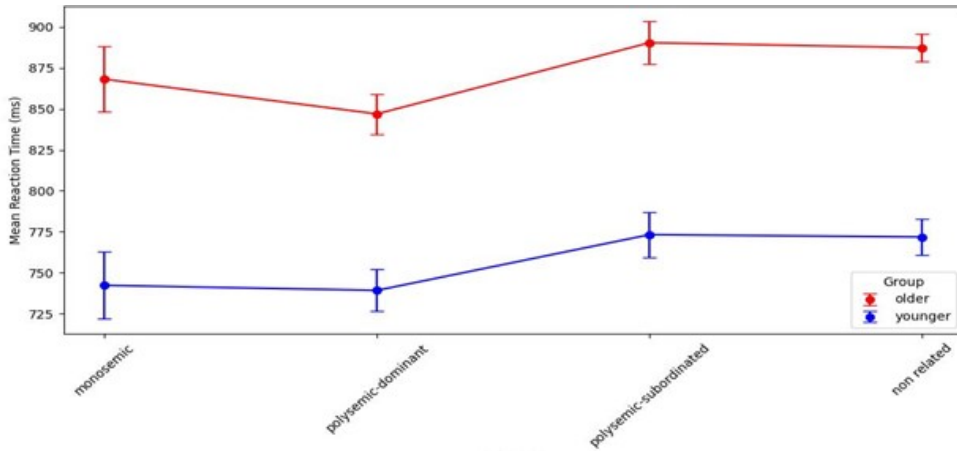


Figure 5.4 – Descriptive plot of means and standard deviation of reaction time in LDT

We then proceeded with separate linear regression analyses on the data from the younger and the older group. Before explaining the results, we controlled the reliability of the separated models. The likelihood-ratio test indicated the importance of the priming condition for the models, compared to the potential random effect of the variability between the participants and the target ($p < 0.001$). Given the significance of the priming condition, it makes statistical sense to interpret the full models, which includes all effects (the conditions and both random effects). The condition of interpretability were conducted on the model and, although the Shapiro-Wilk test suggests that the residuals are not normally distributed (which can be usual due to its sensitivity to large sample sizes) (Knief & Forstmeier, 2021), the histogram of residuals and Q-Q plot indicate that the residuals are symmetrically distributed around zero and closely follow a normal distribution.

For the data of the younger participants at the LDT, the results of the Type III ANOVA performed on the mixed regression model, using Satterthwaite's method, show a significant effect of condition ($F_{(3, 1168)} = 8.53, p < 0.001$). The post-hoc pairwise comparison with the estimated marginal means (with Tukey's correction) show that the younger participants answered significantly faster in the ambiguous dominant condition, compared to the ambiguous subordinate

one ($t = 2.81, p_{\text{tukey}} = 0.026, d = 0.18$), and compared to the non-related one ($t = 3.62, p_{\text{tukey}} = 0.002, d = 0.20$). In both cases, the size effect was small. They also answered faster in the monosemic condition of priming compared to the non-related one, also with a small size effect ($t = 3.81, p_{\text{tukey}} = 0.001, d = 0.16$).

For the data of the older participants at the LDT, the results of the Type III ANOVA performed using Satterthwaite's method indicate a significant effect of condition ($F_{(3, 1278)} = 5.59, p < 0.001$). The post-hoc pairwise comparison with the estimated marginal means (with Tukey's correction) show that, when compared in contrast with the non-related condition of priming, the older participants answered significantly faster when the priming condition was an ambiguous dominant semantic priming ($t = 3.43, p_{\text{tukey}} = 0.003, d = 0.16$), or when it was a monosemic semantic priming ($t = 2.60, p_{\text{tukey}} = 0.046, d = 0.09$). However, the effect size for the ambiguous dominant was small, for the monosemic it was of neglectable size. It is noteworthy that, contrary to the younger group ($p_{\text{tukey}} = 0.026$), the older one was not significantly faster in the dominant, compared to the subordinate condition ($p_{\text{tukey}} = 0.57$). Table 5.4 presents a comparative analysis of Cohen's d , t ratios, and p -values for younger and older groups across conditions.

Furthermore, the SPE of dominant (compared to subordinate) prime for each ambiguous word was homogeneous between the younger and older groups ($Z = -0.4, p = 0.7$). This indicates that, in both groups, when the priming effect was measured on the words, and not on the participants, it was not differently distributed in one group or the other.

Condition	Younger			Older		
	Cohen's d	t ratio	p value	Cohen's d	t ratio	p value
M - AD	0.04	0.62	0.920	0.07	1.25	0.596
M - AS	-0.14	-2.14	0.130	0.00	0.01	1.000
M - NR	-0.16	-3.81	0.001**	-0.09	-2.60	0.046*
AD - AS	-0.18	-2.81	0.026*	-0.07	-1.29	0.572
AD - NR	-0.20	-3.62	0.002**	-0.16	-3.43	0.003**
AS - NR	-0.02	-0.40	0.970	-0.09	-1.97	0.199

Note : p value significance : $p < 0.05$: *; $p < 0.01$: **; $p < 0.001$: ***

Table 5.4 – Comparative analysis of Cohen's d , t ratios, and p values for younger and older groups across conditions

5.5.2 Test of semantic selection and controlled retrieval with a Clue to Target Association Task (CTTAT) – Accuracy

For the CTTAT, the repeated measures ANOVA on the proportion of accuracy for both groups showed a small effect of the condition of association ($F_{(3)} = 14.38, p < 0.001, \eta^2 = 0.03$), and of the distractor (related/non-related) ($F_{(1)} = 21.53, p < 0.001, \eta^2 < 0.01$), but not of the group neither of the number of distractors. Double interaction effects were significant between the condition of association and the group ($F_{(3)} = 27.09, p < 0.001, \eta^2 = 0.05$), the number of distractors ($F_{(3)} = 2.91, p = 0.03, \eta^2 = 0.01$) and the condition of distractors ($F_{(3)} = 7.7, p < 0.001, \eta^2 < 0.01$), and between the condition of distractors and the group ($F_{(3)} = 6.9, p < 0.01, \eta^2 < 0.01$).

The descriptive plots of accuracy in the condition with three distractors for both groups are in figure 5.5. All the tables, plots and complete outputs for this task are in supplementary material 2. Post-hoc with Holm correction on the double interaction between condition of association and group showed that the younger participants made significantly more mistakes in the synonym of ambiguous (dominant or subordinate) condition than the feature (color or size) condition of association ($p_{\text{holm}} < 0.001$: AD > color : $d = 0.85$; AD > size : $d = 0.57$; AS > color : $d = 0.64$; AS > size : $d = 0.86$). In the older group, the post-hoc did not show any significant difference of accuracy between the condition of association. Between the groups, the older participants were significantly more accurate with respect to the younger participants to associate in the synonym of ambiguous subordinate condition ($p_{\text{holm}} < 0.001, d = 0.66$), but the younger participants were significantly more accurate in responding in the color condition ($p_{\text{holm}} < 0.001, d = 0.51$).

Post-hoc with Holm correction on the double interaction between condition of distractor and the group showed that only the older participants were more accurate to answer when there was no semantically associated distractor ($p_{\text{holm}} < 0.001, d = 0.34$). Post-hoc with Holm correction on the double interaction between condition of distractor and condition of association showed that all the participants were more accurate to answer in the feature conditions when there was not a semantically associated distractor ($p_{\text{holm}} < 0.001$; color : $d = 0.28$; size : $d = 0.58$). The other interactions did not show results in the post-hoc analysis.

Reaction time in milliseconds among each group and conditions are displayed in table 5.5. The results of the repeated measures ANOVA on reaction times revealed a three-way interaction between the association conditions, group, and

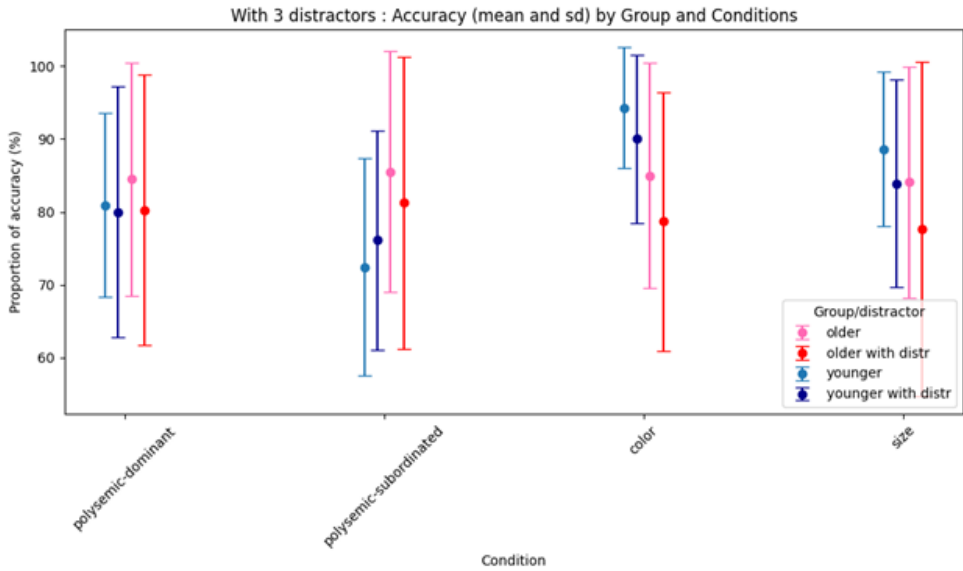


Figure 5.5 – Descriptive plot of means and standard errors of the accuracy for CTTAT with three distractors

number of distractors (one or three) ($F_{(3,522)} = 3.36$, $p = 0.02$, $\eta^2 = 0.002$). Post-hoc analyses show that, in the young adult's group, participants were faster at associating based on color compared to size ($p < 0.001$, $d = 0.33$), and compared to associating an ambiguous word with its synonym corresponding to its dominant meaning ($p = 0.005$, $d = 0.28$). For the older adult's group, participants were slower at associating based on size compared to associations of ambiguous words with a synonym, whether dominant or subordinate ($p < 0.001$, $d = 0.37$, in both cases). They were also slower at associating based on color compared to ambiguous word-synonym associations, for both dominant and subordinate meanings ($p < 0.001$, $d = 0.28$, in both cases).

5.6 Discussion

In this study, we investigated the effect of cognitive aging on processes involved in semantic memory. We measured uncontrolled processes (activation and inhibition) with a lexical decision task with priming, and executive processes of selection and controlled retrieval in a task of association.

	1 Distractor		3 Distractors	
	Younger group	Older group	Younger group	Older group
AD - with S.D	3156 (950)	4267 (2014)	5225 (2022)	6429 (2470)
AD - no S.D	3109 (940)	3881 (1186)	4738 (1730)	6104 (2590)
AS - with S.D	2742 (794)	4422 (1807)	4809 (1913)	5984 (2186)
AS - no S.D	2978 (812)	3944 (1880)	4320 (1594)	6037 (2509)
color - with S.D	2678 (742)	4412 (1458)	4776 (1880)	7793 (2912)
color - no S.D	2350 (880)	4045 (1282)	4229 (1603)	6930 (2709)
size - with S.D	2899 (812)	4080 (1366)	6033 (1980)	8497 (2822)
size - no S.D	2595 (931)	3756 (996)	5248 (1498)	7904 (2960)

Note : Reaction times are presented in milliseconds. Acronyms are : AD : synonym on ambiguous dominant; AS : synonym on ambiguous subordinate; with S.D. : one distractor is a semantic associate of the clue; no S.D. : none of the distractors are semantically associated to the clue.

Table 5.5 – Reaction Time for the Clue-to-Target Association Task

Regarding the uncontrolled processes, while activation relies on the structure of semantic memory, which is organized around interrelated units of meaning (Collins & Loftus, 1975; Collins & Quillian, 1969), semantic inhibition is proposed to intervene in a dynamic interaction with activation to resolve the competing activation of unnecessary nodes caused by the automatic spreading of activation (Copland et al., 2007; Grossberg & Schmajuk, 1987; Holderbaum et al., 2019; McClelland, 1991; McClelland et al., 2006; McClelland & Rumelhart, 1981; Raucher-Ch  n   et al., 2018). Regarding the executive processes, while selection involves selecting contextually relevant items, controlled retrieval occurs when automatic activation is insufficient for task requirements and top-down processes are needed (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Moss et al., 2005; Poldrack et al., 1999; Thompson-Schill et al., 1998; Wagner, 2002; Wagner et al., 2001).

Regarding our decision to distinguish between uncontrolled and executive processes, it is important to clarify that inhibition is also an executive function, and selection can be considered an uncontrolled function. However, since these two processes are defined differently by authors who have worked with priming tasks and those who have worked with associative tasks, and given that the main difference between the tasks is that in priming, participants are not required to process the prime (leading to inhibition), whereas in associative tasks, participants are consciously asked to process items to enhance selection, we have chosen to maintain this distinction while acknowledging its conceptual limitations.

Aging may impact these processes differently, potentially affecting inhibition more than spreading of semantic activation, and selection more than controlled retrieval mechanisms (Fabre & Lemaire, 2005; Giffard et al., 2001; Hoffman, 2018; Joyal et al., 2020; Laisney et al., 2011; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016a).

A lexical decision task with priming (called in this discussion, the priming task), inspired by previous authors (Copland et al., 2007; Labalestra, 2018) was implemented to measure both semantic activation (Balota & Lorch, 1986; Brunel & Lavigne, 2009; Forster, 1981; Hutchison et al., 2013; Lupker, 1984; Meyer & Schvaneveldt, 1971; Moss et al., 1994; Neely, 1991a, 1991b; Neely et al., 2010) and semantic inhibition in the framework of the interactive activation process with ambiguous words (Copland et al., 2007; Grossberg & Schmajuk, 1987; Holderbaum et al., 2019; McClelland, 1991; McClelland et al., 2006; McClelland & Rumelhart, 1981; Raucher-Ch  n   et al., 2018). An association task, inspired by the work of previous researchers (Badre et al., 2005; Badre & Wagner, 2002; Hoffman, 2018; Moss et al., 2005; Poldrack et al., 1999; Thompson-Schill et al., 1998; Wagner, 2002; Wagner et al., 2001) was implemented to measure semantic selection and controlled retrieval in semantic memory. One hundred eighty-five healthy adults, (110 older and 75 younger) completed both experimental tasks.

5.6.1 About activation and inhibition

To simplify the discussion of the results of the priming task, let us use the term 'monosemic condition' to refer to a prime presented as a monosemic word followed by a semantic associate; 'dominant condition' to refer to a prime presented as an ambiguous word followed by a semantic associate corresponding to its dominant meaning; 'subordinate condition' to refer to a prime presented as an ambiguous word followed by a semantic associate of its subordinate meaning; and finally, 'unrelated condition' to refer to the scenario where the prime is followed by a word that is neither semantically nor phonologically related to it.

Overall, older adults responded more slowly across all priming conditions. A similar significant effect of priming condition is present in both groups, showing that all participants responded faster in the monosemic, and dominant conditions compared to the unrelated condition. This result indicates that the facilitation effect expected by the design in these two conditions benefited both groups. All participants responded more slowly in the subordinate condition, indicating that this condition did not have a facilitation effect (or not only that), even though it involved a semantic link between the prime and the target (LSA value) that is

not present in unrelated condition. These effects were not better explained by random variables such as the diversity of participants within a group, or the variation in the target words composing the pairs within each condition. However, it is only among younger participants that the difference in RT between the dominant and subordinate conditions is statistically significant. Furthermore, using analysis based on the ambiguous words as statistical subjects, we measured the facilitation effect of each word's dominant versus subordinate condition. The result showed dominant priming effects with a distribution that is similar in RT for both groups, supporting the idea that a similar interactive process is present in both groups.

These results are consistent with the reordered model access (Rodd, 2020; Rodd et al., 2012; Simpson & Krueger, 1991). Indeed, in a context-free condition, such as in our task, it is the frequency effect that will dominate, with the more frequent meaning of ambiguous words being activated more rapidly and strongly than the less common one. For the dominant meanings, the stronger and faster activation causes a pronounced facilitation effect, slightly greater than that of a monosemic word. In the case of the subordinate meaning, this faster and stronger activation of the dominant meaning needs to be inhibited to access the subordinate meaning, also activated.

The interpretation of the latency in subordinate condition as inhibition is also coherent with the framework of the expectancy-based priming theory (Becker, 1980). With a SOA of 1000 ms, prime and target will be both completely processed at the moment of the response and the participant, able to consciously establish a connection between them, will need an inhibition of the useless activated concepts (Chein & Schneider, 2005; Copland et al., 2007; Holderbaum et al., 2019).

However, as inhibition is proposed as affected by aging, a difference in the magnitude of this effect was expected with a larger difference of latency for the older group. This hypothesis was not confirmed. Holderbaum et al. (2019) reported several research showing that, when the prime LDT included a long SOA, a supplementary neural activity take place, supposedly after automatic activation in neural zones generally linked to domain-general inhibition. The domain-general inhibition is reported as affected by aging (Collette & Salmon, 2014) and the more affected results of the older participants at the Stroop test are in coherence with this consideration.

We could explain the difference between the priming results (equivalent inhibition

between young and older adults) and the Stroop results (age-related inhibition effect) in two ways. On one hand, it is possible that the generalized slowing of activation in older adults creates an activation/inhibition ratio that appears less pronounced in the older group compared to the young. This interpretation would be coherent with the model of Burke and Shafto (2004) who proposed that aging weakens the connections among linguistic representations and reduces the transmission of activation from one representation to another. The other explanation could be framed within theories of inhibition as a multidimensional concept, particularly the distinction between negative priming and interference management (Hogge et al., 2008), or between domain-general inhibition and domain-specific inhibition (Apšvalka et al., 2022; Hodgson et al., 2024).

In this case, the process is supposedly an early-stage inhibition, close to the theoretical framework of negative priming, which is proposed as age-irrelevant (Gambouz et al., 2000; Hogge et al., 2008; Schooler et al., 1997). Negative priming is here not considered as the inhibition of a previously processed item on the processing of the following one (May et al., 1995; Tipper, 1985a) but as the latency imposed to the answer by the necessity to inhibit a useless activated concept.

5.6.2 About selection and controlled retrieval

For simplicity in discussing the results of the association task, the term 'association' alone refers to the condition in which the association instruction varied. This could involve associating the general meaning of an ambiguous word with a synonym corresponding to its dominant meaning (dominant) or with a synonym corresponding to its subordinate meaning (subordinate), as well as associating based on a common characteristic such as color or size. The term 'effect of distractor' refers to whether one of the distractors was semantically related to the clue but could not be the target due to not fulfilling the instruction (semantic) or was not related (non-related). Finally, the term 'number of distractors' refers to whether there were three distractors or one.

In the association task, the results showed different patterns depending on whether we analyzed accuracy, or RT for correct answers. The analysis of accuracy showed that there was no overall difference between young and older participants, and that having one or three distractors did not influence the amount of correct responses. However, the effect of the distractor and the type of association did influence all the correct response rates. Interaction effects between conditions were observed : older adults were less accurate than younger parti-

cipants when associating based on color, but better at associating based on the dominant meaning, with medium-sized effects in both cases. In general, younger participants performed better when associating based on a feature (color or size) than when associating based on a global meaning. However, all participants were more influenced by semantic distractors when they had to associate based on a characteristic (rather than a global meaning). The analysis of response times in the association task showed that the slowest condition for all participants was association based on size. When responding correctly, younger participants were faster at associating based on color compared to other conditions. They were also notably faster in the subordinate condition, although they were more likely to make errors, whereas older adults were very slow in this condition but made fewer errors.

Older participants demonstrated a strong ability to high accuracy rates when associating items based on global meaning, even when dealing with subordinate meanings, even if in these conditions they were slower. This finding supports the postulate that, over time, they have continuously expanded their semantic knowledge, resulting in a deeper and more extensive semantic understanding (Verhaeghen, 2003). However, in this same condition, the presence of a semantic distractor affected the older than the younger participants more. These results are consistent with the hypothesis that controlled retrieval remains stable with aging (since subordinate condition is not harder for them), but they apply a more careful processing of the task (as, although slower, they produced more correct responses than the younger participants in this condition). At the same time, these results suggest an interaction between interference and controlled retrieval, with a more pronounced effect in aging. The older participants demonstrated heightened vulnerability to semantic interference. The fact that older participants will not be impaired in their inhibition on activation but more affected in dealing with external interference is in line with the findings by Hogge et al. (2008).

Another interpretation of these results is that automatic spreading of activation in the semantic network was not sufficient to respond to the task in feature condition and controlled retrieval of further semantic information was needed. This interpretation would not be in discrepancy with the proposition of Hoffman (2018) indicating that the controlled retrieval is age-invariant, but would be caused by the increased higher request of controlled retrieval due to a weaker spreading of automatic activation. Another interpretation would be the common factor between selection and controlled retrieval, identified by previous authors (Badre et al., 2005; Hoffman, 2018). This question was already raised by Badre et al. (2005) in

the original design of the task who considered that association of global meaning for weakly associated will be less demanding on a selection process and more demanding on controlled retrieval (Badre et al., 2005; Thompson-Schill et al., 1997; Wagner et al., 2001). Our findings indicate that the presence of a semantic distractor led to a decline in older adults' performance. This observation could support the notion that age impacts the management of semantic interference demands, similar to how interference management is affected as a domain-general function (Hogge et al., 2008).

These results can also support the idea that the “selection” of a subordinate meaning over a dominant one, and “selection” of a particular feature across several concepts, are not the same process. The selection can also here be considered as including two distinct inhibitory processes (inhibition of internal activation and interference management), intervening at different stages of semantic cognition, as it happens in other general-domain cognitive processes (Gamboz et al., 2000; Hogge et al., 2008; Schooler et al., 1997). Inhibition of internal activation would resemble the notion of negative priming, described as a constant status of inhibition, whereas interference management is an inhibitory retroactive response to a fully processed distractor (Neill et al., 1995) that is actively suppressed (Catena et al., 2002). When selecting an association on a common feature, the logical behavior will be to consider all the concepts presented and to process them all to “see” the feature (color or size). This condition therefore implied the management of the interference of all the activated concepts that are not suitable for the response. These results are also reflected in the distribution of the reaction times.

Concretely, the theoretical impact of this study lies in contributing to the understanding of semantic memory mechanisms, particularly the processes of automatic activation and inhibition, and executive contributions of selection and controlled retrieval. Our findings on semantic priming effects align with previous research (Copland et al., 2007), and also showed similar interactive activation patterns (activation and inhibition) in both young and older adults. However, contrary to expectations that age would affect the inhibition process following priming, we observed comparable inter-influences of activation and inhibition in both groups, with faster responses under conditions of semantic relatedness and slower ones when processing subordinate meanings or unrelated words. In contrast, the study reveals that aging still impacts selection processes during semantic association tasks, similarly to previous finding by Hoffman (2018). Our results suggest a more complex inhibitory framework for semantic selection. While early inhibition, associated with negative priming, remains unaffected by age, older adults

face greater difficulties managing interference during deeper semantic processing. This study modestly contributes to semantic memory theory by supporting the notion of two distinct inhibitory processes in semantic selection : early inhibition of irrelevant concepts and interference management (Gamboz et al., 2000; Hogge et al., 2008). These processes may explain age-related differences in semantic task performance. Additionally, the findings provide insights into how aging affects controlled retrieval and interference management in semantic cognition. In conclusion, the study emphasizes subtle but important effects of aging on cognitive processes, particularly in selection and interference management, suggesting that while some executive functions decline with age, certain inhibitory mechanisms remain preserved.

5.7 Limitations

Our work tested an innovative approach of combining the LDT and the CTTAT with ambiguous words, to assess activation, inhibition, selection, and controlled retrieval in semantic processing. This work has its weaknesses and can be improved upon. In the CTTAT, we were challenged by the comparison of the generational difference in the knowledge of nuanced vocabularies, such as the subordinate meanings of ambiguous words, which may affect processing in ways unrelated to the targeted executive processes. Furthermore, the current design does not allow for the control of certain hypotheses regarding the order of processing of words presented in the CTTAT. In the CTTAT task, an important limitation is the inability, caused by the necessity to combine many conditions, to adequately control the complete balance of psycholinguistic variables between target words, clues and all the distractors. This introduces variability in the task results, which may compromise the reproducibility of the conclusions drawn. In addition, the use of the same verbal material across different age groups, despite age-related variations in verbal knowledge throughout adult life, represents another important limitation.

Verbal knowledge evolves throughout adulthood, which can significantly impact the performance of participants across different age groups. Although the CTTAT task initially yielded promising results, a refined version that better balances the psycholinguistic conditions of all the words involved could be developed.

This could facilitate more reliable reproduction of the effects observed in the experimental conditions, thereby improving the validity and generalizability of

the results. Beyond the already interesting results of this version of the design, an evolution would be to select all items successfully processed by all participants (both young and older) for an updated version of the task. This would enable a higher success rate and the measurement of the influences of processes through differences in response times. Lastly, the evident role of interference management, distinct from the inhibition contained in a negative priming effect, should also be measurable. To achieve this, a fourth block will be added to the CTTAT to measure each participant's competencies for these two processes.

5.8 Conclusion

In conclusion, our study explores the processes of automatic activation and inhibition, and executive contributions of selection and controlled retrieval within semantic memory, examining how these processes manifest across different age groups. We used tasks such as the Lexical Decision Task (LDT) and the Clue-to-Target Association Task (CTTAT) to analyze the dynamics of semantic processing, focusing particularly on the effects of ambiguity and distractors.

Our findings indicate that both younger and older adults benefit from the facilitation effects of semantic priming, showing faster response times when processing monosemic associates and the dominant meanings of ambiguous words. However, processing subordinate meanings or unrelated pairs results in slower responses, suggesting additional cognitive effort required for inhibition of irrelevant activations. This effect was consistent across age groups, challenging the notion that aging significantly impacts separately early semantic activation or inhibition processes.

The CTTAT results reveal that, while older adults exhibit higher error rates and slower RTs, their performance is particularly impaired in the presence of distractors, highlighting increased difficulties in managing interference. This suggests that although controlled retrieval may not be affected by age, the difficulty older adults have in managing interference could modulate this finding. Additionally, these results confirm the negative effect of aging on selection processes.

These associations suggest that while aging might not drastically alter the basic mechanisms of semantic activation, it significantly impacts the efficiency of selection and, when modulated by interference management, the controlled retrieval processes. Overall, our study aims to modestly contribute to a nuanced understanding of how semantic memory processes evolve with age, emphasizing the

complexity of inhibitory mechanisms and the varying impacts of age on various stages of semantic cognition.

Résumé du Chapitre 5

Le chapitre 5 présente les résultats d'une étude examinant l'effet du vieillissement sur les dynamiques (activation, inhibition, sélection et récupération contrôlée) du traitement sémantique. Pour ce faire, 110 adultes âgés (moyenne d'âge : $66,9 \pm 4,47$) et 75 jeunes adultes (moyenne d'âge : $26,64 \pm 5,87$) ont répondu à une tâche de décision lexicale basée sur un amorçage sémantique, mesurant l'activation et l'inhibition sémantique, et à une tâche d'association indice-cible présentés parmi des distracteurs, mesurant la sélection et la récupération contrôlée.

Dans la tâche de décision lexicale, deux conditions d'amorçage impliquent qu'un mot amorce ambigu soit suivi soit d'un associé sémantique correspondant à son sens dominant pour mesurer l'activation sémantique, soit d'un associé sémantique correspondant à son sens subordonné pour mesurer l'inhibition sémantique. Dans la tâche d'association, une condition d'association requière d'identifier le synonyme en lien avec des mots ambigus, soit en utilisant un synonyme correspondant au sens dominant (faible demande de récupération contrôlée), soit en utilisant un synonyme correspondant au sens subordonné (forte demande de récupération contrôlée). Une autre condition demande d'associer un indice à une cible sur la base d'une caractéristique commune (forte demande de sélection par rapport à la faible demande lors de l'association sur sens global). L'ensemble des conditions d'association comporte des distracteurs, et dans la moitié des cas, un distracteur sémantique (forte demande de sélection) ou des distracteurs non reliés (faible demande de sélection).

L'hypothèse était que le vieillissement aurait un effet marqué sur l'inhibition sémantique et la sélection, mais pas sur l'activation et la récupération contrôlée.

Les résultats montrent que, bien que les participants âgés aient été globalement plus lents en décision lexicale, les deux groupes d'âge ont présenté les temps de réaction les plus rapides face au sens dominant de l'amorce et des temps significativement plus lents face à son sens subordonné, ce qui suggère que l'activation et l'inhibition sémantiques ne sont pas affectées de manière indépendante par le vieillissement.

Les résultats de la tâche d'association ont montré une récupération contrôlée préservée dans le vieillissement, mais une sélection plus affectée, avec un ralentissement important des personnes âgées par rapport aux jeunes lors de l'association sur la base d'une caractéristique.

Chapitre 6 : Effects of Alzheimer’s disease and depression on semantic subprocesses

6.1 Introduction

Aging brings changes in cognitive processes underpinning the dynamics of semantic. Older adults typically exhibit a richer semantic reserve due to prolonged knowledge accumulation (Crowell et al., 2020; Kavé & Halamish, 2015; Verhaeghen, 2003), which is evidenced by superior performance in tasks assessing this reserve (Hoffman, 2018; Wu & Hoffman, 2023). However, their semantic networks often display reduced connectivity and more isolated representations (Wulff et al., 2022), contributing to slower lexico-semantic retrieval. Regarding the executive component of semantic memory dynamics, aging affects selection (Hoffman, 2018; Hoffman & Morcom, 2018), required to resolve competition among activated knowledge, linked to a general deficit in inhibition (Hoffman, 2018). Nonetheless, our prior research testing the effects of aging found no specific effect on semantic inhibition in a priming task but confirmed an impairment of selection in an association task (chapter 5, page 111). Controlled retrieval, which involves accessing less salient knowledge via strategic reactivation of semantic representations, appears, on the contrary, preserved with age (Hoffman, 2018; Hoffman & Morcom, 2018; Wu & Hoffman, 2023).

When it comes to pathological situations of aging, such as when depression compounds the effects of aging, it significantly impacts the cognitive processes, particularly its executive dimensions (Alexopoulos et al., 2005; Elderkin-Thompson et al., 2006; Elderkin-Thompson et al., 2011; Gunning-Dixon et al.; Klojcnik et al., 2017; Lamar et al., 2012; Manning et al.). More specifically, semantic executive

functions have been implicated in episodic recall difficulties observed in older adults with depression (Lamar et al., 2012). In the research by Lamar et al. (2012), the participants display a reduced reliance on semantic clustering strategies during encoding. Moreover, both semantic selection and inhibition are reported as being affected by late-life depression (Lamar et al., 2012; Elderkhin-Thompson et al., 2006).

Additionally, older adults with depression perform poorly on both phonemic and semantic fluency tasks, suggesting joint impairments in executive functions and semantic concept activation (Henry & Crawford, 2005). A possible link between mood disorders and semantic activation integrity has also been proposed by Labalestra (2018), who reported a negative correlation between semantic activation efficiency and traits of bipolar vulnerability. However, these findings, based on semantic priming tasks conducted with hypothymic individuals, require cautious interpretation. Regarding inhibition's role in semantic ambiguity resolution, patients with bipolar disorders have also shown greater compensatory effort, evidenced by increased brain activation (Raucher-Chéné et al., 2017, 2018). To date, no research has specifically examined the effects of depression on selection and controlled retrieval processes in semantic memory in older adults.

Faced with AD at its initial stage of evolution, the patients experience early semantic memory deficits. These deficits manifest as lexico-semantic retrieval difficulties, confirmed by tests such as confrontation naming, semantic fluency, and picture-word association tasks (Adlam et al., 2006; Joubert et al., 2010; Tarai et al., 2021). Furthermore, AD impacts the dynamic activation within the semantic network. Initially, deficits involve impaired access to concepts, followed by progressive degradation of semantic memory's conceptual integrity, affecting their activation (Gayraud et al., 2019; Hodges et al., 1992; Laisney et al., 2010; Laisney et al., 2011; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016a, 2016b). While the integrity of semantic activation in depression remains under debate, in AD, there is a consensus regarding the early impairment of concepts within the semantic network. The degradation progresses in an orderly fashion, affecting subordinate before superordinate concepts, distinctive before shared features (Giffard et al., 2001; Giffard et al., 2002; Hodges et al., 1992), natural before manufactured categories (Cejudo et al., 2022), and taxonomic before thematic links (Miceli et al., 2020; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016a). Research suggests that in mild AD stages, explicit retrieval deficits compound the progressive network degradation (Rogers & Friedman, 2008). However, the precise extent of impairment across subcomponents of semantic retrieval remains unclear. For instance, patients perform better

in rule-bound semantic retrieval tasks than in tasks requiring spontaneous sorting of semantic material (Rich et al., 2002; Rogers & Friedman, 2008).

To comprehensively assess semantic memory in early stage of AD, combining implicit (priming) and explicit tasks (naming, association) is recommended (Rogers & Friedman, 2008). Notably, no research has yet explored the interplay of selection and controlled retrieval processes in AD (Badre & Wagner, 2002; Thompson-Schill et al., 1997).

With the aim of comprehensively assessing variations in the impairment of the cognitive components of semantic dynamics, we compare the pathological condition of late-life depression (dominated by executive impairment but potentially affecting semantic activation) to the early stages of Alzheimer's disease (AD), which clearly impairs activation but has a less defined effect on the executive component of semantic processes. This research involves two tasks designed to assess semantic activation and inhibition, as well as selection and controlled retrieval processes.

A lexical decision task, using priming with ambiguous words, is employed to evaluate semantic activation and inhibition. The control group, composed of older adults without neurodegenerative or pathological diseases, is expected to show response times differences between conditions measuring semantic activation and inhibition, reflecting the preservation of these processes in aging. In contrast, patients with late-life depression are anticipated to exhibit significant slowing in the inhibition condition due to semantic inhibition deficits. Additionally, slower response times in the activation condition would support Labalestra's (2018) findings on mood-related effects on activation efficiency. As for patients with AD, they are expected to demonstrate consistently slower response times across all conditions, reflecting a generalized impairment in semantic activation.

A clue-to-target association task is used to examine the effects of selection and controlled retrieval demands. The control group is expected to be influenced by increased selection demands but remain unaffected by high controlled retrieval demands. Individuals with late-life depression are likely to show impairments in high-selection conditions due to inhibition deficits but perform adequately in conditions requiring high controlled retrieval demands. In contrast, AD patients are expected to perform poorly across all conditions, with the proportional influence of selection and controlled retrieval remaining an exploratory question.

6.2 Method

6.2.1 Participants

Demographic Data of the participants are presented in table 6.1. The control group, composed of 47 individuals without cognitive or psychopathological disorders, had an average age of 69.17 years (SD = 3.24), 13.11 (SD = 2.51) years of education, and an average Mini-Mental State Examination (MMSE) score of 28.83 (SD = 1.27). The depression group consisted of 28 participants, including 25 participants diagnosed with major depressive episodes according to DSM-5 criteria (American Psychiatric Association, 2013) and 3 participants without formal diagnosis but complaining of depressive symptoms while having a Geriatric Depression Scale (GDS) score higher than 20/30, indicating severe depression. The average age of the depression group was 69.18 years (SD = 6.88), with 11.57 (SD = 3.12) years of education, and a mean MMSE score of 28.29 (SD = 1.74). The Alzheimer's group, consisting of 40 participants, included individuals diagnosed according to the NINCDS-ADRDA criteria (Dubois et al., 2007), with diagnoses made by a neurologist based on a comprehensive neuropsychological assessment and confirmed through at least one biomarker. These biomarkers included abnormal beta-amyloid levels in cerebrospinal fluid or amyloid deposits detected via PET scan, elevated tau levels in cerebrospinal fluid, reduced fluorodeoxyglucose uptake, or fMRI evidence of hippocampal, temporal or medial parietal atrophy. The average age in the Alzheimer's group was 73.42 years (SD = 4.06), with a mean education level of 11.80 years (SD = 2.46), and an average MMSE score was 24.55 (SD = 2.21). The control group in this research is comprised of a subset of the older adults from a first study (chapter 5). In the first research, 110 participants completed the protocol; among them, 47 underwent a more detailed subset of pre-test and exclusively performed the association task in a version that always included three distractors per item. The age of the AD group is significantly higher than that of the other two groups ($p < 0.05$), and the number of years of education in the control group is significantly higher than that of the other two groups ($p < 0.05$). The study has received the ethical approval from the central ethics committee of ULB Erasme Hospital (Belgium) and respect the WMA Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (Association, 2013).

6.2.2 General psychocognitive assessment

In the pretesting procedure, demographic and general information were recorded, including hand dominance, gender repartition, age, and education level. Cognitive screening was conducted using the MMSE (Folstein et al., 1975). For all participants, the affective assessment included the evaluation of depressive symptoms with the GDS (Yesavage, 1988) and measures of anxiety state and trait (Spielberger, 2010). The semantic assessment comprised the Camel and Cactus Test (Adlam et al., 2010) which evaluated semantic knowledge, along with subtests from the verbal evaluation of the WAIS (Hartman, 2009) Vocabulary and Similarities to assess linguistic and conceptual knowledge. Semantic fluency (Cardebat et al., 1990) was also tested by asking participants to generate words within a specific category. Executive function was measured through phonological fluency tests (Cardebat et al., 1990), which required participants to produce words based on phonological rules. Additionally, the Stroop Interference Test (Stroop, 1935) was administered to evaluate general-domain inhibition. This pretesting ensured a closer understanding of the participants' cognitive, emotional, and linguistic capabilities before proceeding to the main study. The same order of testing was applied to all participants and the testing was done in two times, separated from no more than 4 days one from each other.

6.2.3 Experimental tasks

Participants completed two experimental tasks : a lexical decision task (LDT) with priming and a clue to target association task (CTAT) which is a task linking a clue word to a target word, presented among distractor words. The order of presentation of the tasks was counterbalanced to mitigate potential carryover effects. This design ensures that any influence of one task on the other is distributed across participants.

In the LDT, participants had to decide if the second word of the pair was an actual word (e.g. WOMAN) or a non-word composed by a meaningless string of letters. The sequences were presented at the participants, including successively a fixation cross (200 ms), a prime word (500 ms), a blank screen (500 ms) and a target (which could be either a word or a non-word), which remained on the screen until the participant's response. The task was designed with four versions and targets were balanced in terms of psycholinguistic properties (concreteness, frequency, orthographic neighbourhood, length) to reduce their impact on response times. Prime-target pairs were classified into four categories : ambiguous primes

GROUP	Control	Depression	AD	Effet groupe (KW)
N	47	28	40	
Age	69.17 (3.24)	69.18 (6.88)	73.42 (4.06) (a) (b)	<0.001
Education	13.11 (2.51)	11.57 (3.12) (a)	11.80 (2.46) (a)	0.02
Women (%)	31 (66%)	18 (64.3%)	28 (70%)	0.87
Right hand (%)	43 (91%)	28 (100%)	39 (97%)	0.16
Already experienced depression (%)	6 (12.8)	11 (39.3)	4 (10.0)	0.004
Cognitive impairment				
MMSE	28.83 (1.27)	28.29 (1.74)	24.55 (2.21) (a) (b)	<0.001
MMSE recall	2.83 (0.43)	2.57 (0.88)	0.65 (0.95) (a) (b)	<0.001
Semantic memory				
Semantic fluency	29.77 (9.67)	24.43 (8.04) (a)	17.05 (9.73) (a) (b)	<0.001
Vocabulary WAIS	10.35 (3.23)	9.66 (3.37)	8.53 (2.32) (a)	<0.001
Similarities WAIS	13.21 (3.49)	12.55 (4.44)	10.65 (3.21) (a)	<0.001
Camel and cactus (total)	56.09 (3.41)	52.71 (7.01) (a)	51.67 (4.64) (a)	<0.001
Camel and cactus (living)	27.43 (1.89)	25.79 (2.97) (a)	25.20 (3.01) (a)	<0.001
Camel and cactus (handmade)	28.66 (2.04)	27.00 (4.46) (a)	26.65 (2.33) (a)	0.004
Executive functions				
Phonological fluency	23.19 (8.70)	18.86 (5.58) (a)	17.18 (7.57) (a)	0.001
Stroop interference index	-0.30 (0.12)	-0.27 (0.14)	-0.30 (0.13)	0.60
Psychological state				
Depression (BDI)	6.55 (2.54)	19.18 (10.81) (a)	8.03 (6.36) (b)	<0.001
Depression (GDS)	3.89 (3.20)	14.25 (6.83) (a)	7.88 (4.76) (a) (b)	<0.001
Anxiety (state)	25.96 (7.02)	41.75 (14.22) (a)	31.12 (11.91) (a) (b)	<0.001
Anxiety (trait)	34.06 (8.40)	49.29 (9.67) (a)	43.08 (8.78) (a) (b)	<0.001

Note : Except when expressed in percentage, all data are presented as mean (standard deviation). (a) Different from control (Mann-Whitney p-value < 0.05). (b) Different from depression (Mann-Whitney p-value < 0.05).

Table 6.1 – Comparison of control, depression, and AD groups across different cognitive and psychological measures.

with dominant (AD) or subordinate (AS) meanings, monosemic primes (M) and unrelated pairs (NR). The task measured semantic activation (AD condition) and inhibition (AS condition). The LDT, adapted from Copland et al. (2007), differed from the princeps task as it included a monosemic condition and was constructed with an original corpus of French words. The introduction of a monosemic priming condition provides additional insights into the priming effect among participants. Indeed, the ambiguous word priming condition may be influenced by the ambiguity advantage, which enhances the facilitation effect. By creating a priming condition that does not involve this advantage, we aim to observe whether it genuinely creates a difference compared to monosemous priming. Detailed construction of the task is available in chapter 5. Each participant responded to 168 items. The total number of items in each version included 8 AD, 8 AS, 16 M, 32 counterbalanced NR, as well as 20 filler unrelated trials and 84 pairs where the target is a non-word. The task was implemented on a testable platform (Rezlescu

et al., 2020).

In the CTTAT, participants had to choose a target word based on a clue, focusing on similarity of meaning (synonyms) or a shared feature (size, color) across three blocks. In the Synonym condition, word association relied on overall meaning (e.g. BANK – edge), emphasizing choosing a word not just related to the clue but with the most similar meaning. Twenty-eight ambiguous words from the Lexical Decision Task corpus were used, each paired with target words representing either their dominant (low demand of controlled retrieval) or subordinate (high demand of control retrieval) meaning. Each participant completed 60 trials : 14 synonym dominant trials, 14 synonym subordinate trials, 16 size-based-, and 16 color-based-trials. In half of the trials, a distractor semantically linked to the clue (e.g. caterpillar is to be associated with centipede, and butterfly is a distractor semantically related to caterpillar) increased selection difficulty. The other half included incongruent distractors. The task was implemented on a testable platform (Rezlescu et al., 2020) with responses using central keyboard keys. Three training trials with feedback ensured instructions were understood. Participants did not face difficulties comprehending them. Inspired but reshaped from previous studies design (Badre et al., 2005 ; Hoffman, 2018 ; Thompson-Schill et al., 1997 ; Thompson-Schill et al., 1998), this task used French words, the ambiguous words for the low-relatedness – high-relatedness (synonym) condition, and the condition of a semantic distractor was mixed in all the condition of association. Detailed construction of the task is available in the method of chapter 5.

6.2.4 Pre-processing of experimental data

The collected data of both experimental tasks were analysed based on the proportion of accuracy and transformations of reaction times (RT) ; the data extracted from the testable software were pre-processed with Python (Van Rossum & Drake, 1995) libraries Os, Panda (McKinney, 2010) and NumPy libraries (Harris et al., 2020 ; McKinney, 2010). The pre-processed data were imported into R studio (Allaire, 2012) for statistical analysis. All scripts and outputs are shared on OSF.

For the preprocessing of LDT, only the responses in conditions AD, AS, M and NR were analysed. All the fill-in non-counterbalanced items and the non-words were excluded. Incorrect answers were removed (2.21% of the data were suppressed) and the remaining reaction times were screened for outliers (6.3 % of the data were suppressed) using the median absolute deviation (MAD) method (Leys

et al., 2019; Leys et al., 2013) by placing the threshold of the outliers at a value of three (very conservative under Miller's criteria, 1991). The MAD method is described in the supplementary material of chapter 5. The results of one participant of the depression group were lost during a computer crash.

For the CTTAT, the data frame containing raw data was pre-processed with Python to exclude incorrect answers (18.35% of the data) and the remaining RT were screened for outliers (5.59% of the data), also using the MAD method (Leys et al., 2019; Leys et al., 2013) with threshold of the outliers at three (very conservative under Miller's criteria (Miller, 1991) for handling data variability and insuring rigorous control for outliers. Furthermore, an error rate calculation by participant and by condition was performed as percentages to be analysed using analysis of variance.

6.2.5 Statistical analysis

Assumption of normality, homogeneity and density

For both experimental tasks, density plots were created using RT data, either transformed as inverse RT (1000/RT) or log10-transformed. The density distribution of log10-transformed data is more centered and symmetric, indicating improved normalization. Log10 transformation compresses the scale, which enhances interpretability and ensures statistical analyses better adhere to assumptions of normality. This makes the log10-transformed RT data more suitable for subsequent parametric tests and comparisons (Feng et al., 2014), and therefore an acceptable alternative to the inverted RT transformation recommended by Brysbaert and Stevens (2018).

To ensure that certain effects are not interpreted as stemming from experimental conditions rather than the generalized slowing of processing speed commonly observed in AD and depression, an additional control analysis was conducted. For each task, and on an individual basis, reaction times were transformed into Z-scores. Specifically, for each participant, the mean and standard deviation of their RTs across the entire task were calculated. Each RT was then transformed into a Z-score using the formula : $Z = (RT - \text{Mean}) / \text{Standard Deviation}$. This Z-score served as the dependent variable for a control analysis to determine which effects appear consistently both in ANOVAs on log-transformed RTs (logRT) and ANOVAs on Z-scores. Such consistency allows these effects to be considered more robust, as they are not driven by generalized processing slowdowns

associated with either condition. The full results of the Z-score analysis are included in the supplementary materials. They are only discussed in the article if discrepancies arise between the log10-transformed RT analyses and the Z-score analyses.

The Shapiro-Wilk test was applied to assess the normality of log-transformed reaction times (logrt) and accuracy (correct) across different groups in the datasets of both experimental tasks. The R function `by()` was used to apply `shapiro.test()` to each group separately. In all cases, the test indicated significant deviations from normality ($p < 0.05$), suggesting that the assumption of normality is violated for these variables within each group (Shapiro & Wilk, 1965).

Levene's test (Hotelling, 1960) was conducted to assess the homogeneity of variances for the logRT of both tasks and accuracy of the CTTAT, across groups or conditions. The assumption of equal variances was met with the logRT in the LDT. However, the assumption of homogeneity was violated for the logRT and the accuracy of the CTTAT.

Despite violations of normality and homogeneity of variances, repeated measures ANOVA can still be appropriately applied. Research indicates that the F-test used in ANOVA is robust to such violations, maintaining accurate Type I error rates across various conditions. With Monte Carlo simulation study involving a design with three groups and several known and unknown distributions Blanca Mena et al. (2017) demonstrated that the F-test remained robust in 100% of cases, regardless of factors like unequal group sizes or differing distribution shapes. This robustness suggests that repeated measures ANOVA can yield reliable results even when its assumptions are not fully met, making it a viable option for analyzing data (Blanca Mena et al., 2017; Islam & Abbas, 2022).

Repeated measures analysis and post-hoc comparisons

The repeated measures ANOVAs were conducted based on models fitted to the data. Specifically, a linear mixed-effects model (Blanca Mena et al., 2017; Islam & Abbas, 2022) was used for analyzing logRT in both tasks, with models considering the fixed effects of task conditions, group, and age. Additionally, a generalized linear model (GLM) (Rutherford, 2000) was employed to examine the accuracy of the CTTAT, with the same predictor variables (condition, group, and age). These models were then compared using likelihood ratio tests and chi-square tests to assess the effect of age on the outcome variables. Significant differences, for the models of logRT in LDT ($p = 0.04$) and for accuracy in CTTAT ($p <$

0.001), suggest that including age as a predictor improved model fit for some outcomes, whereas logRT for CTTAT showed no significant effect of age.

When the assumption of sphericity was not met, we applied the Greenhouse-Geisser correction to adjust the degrees of freedom and provide a more accurate p-value for the F-test. Results of the ANOVA's on logRT of both tasks are accompanied by the effect size in η^2 (eta squared) value that can be interpreted as follows : a small effect ($\eta^2 \approx 0.01$) indicates the independent variable explains about 1% of the variance in the dependent variable, a medium effect ($\eta^2 \approx 0.06$) explains about 6%, and a large effect ($\eta^2 \approx 0.14$) explains approximately 14% of the variance (Champoux & Peters, 1987).

For the analysis on individual Z scores of RT for the LDT, the within-subject factor was the priming condition, with four levels (AD, AS, M, NR) and the between-subjects factor was the group with three levels (control, depression, Alzheimer's disease).

For the analysis on the logRT for the CTTAT, the two within-subject factors were the clue-target association condition, with four levels (global meaning dominant, global meaning subordinate, feature color, feature size) and the clue-distractor condition, with two levels (semantic relation, non-related), and the between-subjects factor was the group with three levels (control, depression, Alzheimer's disease).

For Post-hoc analysis, Estimated Marginal Means (EMMs) were computed with the emmeans package (Lenth, 2022) for specified factor combinations in linear models, followed by post-hoc pairwise comparisons to assess differences between groups. Subsequently, pairwise comparisons of the EMMs are conducted, with p-values adjusted using the False Discovery Rate (FDR) method for the individual Z scores of RT of the LDT and the Holm-Bonferroni method for the results of the CTTAT.

For all post-hoc comparisons, we provided the effect size with the Cohen's d measure (Cohen, 1992) that offers a standardized measure of the effect size. Cohen's d can be interpreted as a small ($d \approx 0.2$), a medium ($d \approx 0.5$), or a large effect ($d \approx 0.8$), with larger values indicating greater differences between two groups in terms of standard deviation units. Following the recommendation of Bourque et al. (2009), effect size will be interpreted even if a p-value is above 0.05, as it can reveal whether the observed effect is practically meaningful.

6.2.6 Transparency and openness

The list of items are the experimental tasks and the psycholinguistics data about the items, the scripts and the output for the analysis of all the experiments of the present study are available at the OSF depository. The experimental tasks were built with the Online testing platform Testable.org (Rezlescu et al., 2020) and tasks are available : see the lexical decision task and the Clue to target association task (For this task, the corresponding keyboard keys are : f = 1, g = 2, h = 3, and j = 4). This study was not preregistered. The data were pre-processed with Pycharm 2024.1 version in the Community Edition released under the Apache License and with the Pandas (McKinney, 2011), Os and Numpy (Oliphant, 2006) libraries. The statistical analysis were led in R with the R studio framework version 2024.04.2 Build 764 (Allaire, 2012). All data, program code, and other methods developed by others are cited in the text and listed in the references section. We report how we determined our sample size, all data exclusions, all manipulations, and all measures in the study.

6.3 Results

6.3.1 Reaction time of the lexical decision task

Figure 6.1 (page 159) illustrates a descriptive plot of the estimates of Z scores in the linear model, categorized by group and level of priming condition.

Table 6.2 (page 158) presents the mean and standard deviation of RT in milliseconds for each group across the different levels of priming condition in the LDT. For this analysis, the results obtained for logRTs and individual Z-scores show differences ; therefore, we report both levels of results.

In the ANOVA based on the results of the linear mixed-effects model analysis on the logRT, the factor condition showed a significant effect on the response variable ($F_{(3,6188)} = 13.58, p < 0.001$), with a large effect size ($\eta^2 = 0.57$). Similarly, the factor group had a significant effect ($F_{(2,110)} = 9.59, p < 0.001$), with a medium effect size ($\eta^2 = 0.27$). The effect of age was also significant ($F_{(1,110)} = 4.10, p = 0.05$), though the effect size was small ($\eta^2 = 0.06$). In contrast, the interaction between condition and group did not reach statistical significance ($F_{(6,6188)} = 1.32, p = 0.24$).

The ANOVA on the same model structure conducted with individual Z-scores

shows that, in this case, only the effect of the condition remains robust ($F_{(3,6298)} = 16$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.83$), while the effect of the group becomes minimal ($\eta^2 = 0.02$) and non-significant, and the effect of age disappears entirely ($\eta^2 < 0.001$).

Post hoc comparisons with false discovery rate (FDR) correction for multiple testing on logRT showed that, in the control group, no significant differences were found between the levels of the priming condition. However, small but non-significant effects were observed between the monosemic and non-related conditions ($d = 0.05$) and between the dominant and non-related conditions ($d = 0.03$). The post hoc analyses on Z-scores yield to significance for the monosemic condition ($p_{\text{FDR}} = 0.02$, $d = 0.07$).

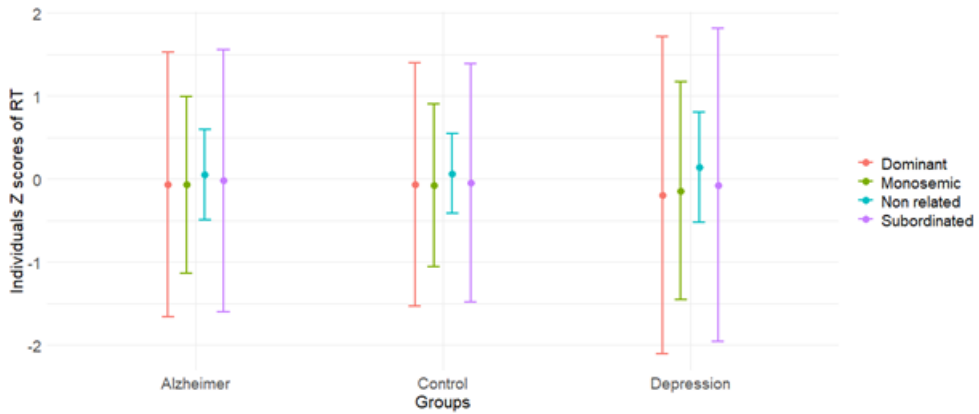
In the AD group, when measured on logRT, patients were significantly faster in the ambiguous dominant condition compared to the non-related condition ($p_{\text{FDR}} = 0.04$), with a small effect size ($d = -0.06$). A similar significant effect was found in the monosemic condition ($p_{\text{FDR}} = 0.02$), also with a small effect size ($d = -0.06$). A small, but almost significant, effect ($p_{\text{FDR}} = 0.06$) was also observed for the subordinate condition ($d = -0.05$). However, the post hoc analyses conducted on the individual Z-scores show no significant difference between the condition levels for the AD group.

In the depression group, when measured on logRT, participants were significantly faster in the ambiguous dominant condition compared to the non-related condition ($p_{\text{FDR}} < 0.001$), reflecting a medium effect size ($d = -0.1$). Significant effects were also observed in the ambiguous subordinate condition ($p_{\text{FDR}} = 0.014$) with a small effect size ($d = -0.07$) and in the monosemic condition ($p_{\text{FDR}} = 0.001$) with a medium effect size ($d = -0.1$). These effects remain robust in the analysis conducted on the individual Z-scores, with, compared to the non-related condition, a facilitation effect of the dominant condition ($p_{\text{FDR}} = 0.02$, $d = 0.07$), monosemic ($p_{\text{FDR}} < 0.001$, $d = 0.11$), and subordinate ($p_{\text{FDR}} = 0.04$, $d = 0.07$).

Table 6.2 – Means and standard deviation of reaction time in LDT

Priming condition	Control (RT)	Z scores	Depression (RT)	Z scores	Alzheimer (RT)	Z scores
Monosemic	920 (218)	-0.07 (0.22)	1416 (680)	-0.14 (0.23)	1535 (871)	-0.07 (0.23)
Ambiguous dominant	926 (240)	-0.06 (0.35)	1403 (749)	-0.20 (0.37)	1520 (826)	-0.05 (0.29)
Ambiguous subordinate	923 (234)	-0.06 (0.29)	1408 (680)	-0.08 (0.33)	1529 (810)	-0.04 (0.34)
Non related	945 (233)	0.06 (0.13)	1541 (825)	0.14 (0.12)	1599 (866)	0.06 (0.13)

Figure 6.1 – Descriptive plot of individuals Z Scores in the LDT per group, per level of priming condition



Note : The colors represent the levels of the priming condition. The y-axis shows the estimated individuals Z scores of reaction times for each condition. These values are derived from the model's estimates of the participants' performance under each condition. Each point is accompanied by a bar that represents the standard deviation (sd) around the estimated mean. These error bars indicate the variability or uncertainty in the mean Z scores estimates for each condition.

6.3.2 Accuracy of the clue to target association task

In figure 6.2 and table 6.3, the means and standard deviations of proportions of accuracy (in %) are reported for each group in each condition of association and distractor. The results of the ANOVA for a binomial GLM analyzing accuracy proportions in the CTTAT revealed significant effects for several predictors and their interactions. The main effect of clue-target association condition was significant ($\chi^2(3) = 20.68, p < 0.001$). Similarly, the main effect of clue-distractor was significant ($\chi^2(1) = 60.06, p < 0.001$), as was the main effect of group ($\chi^2(2) = 113.10, p < 0.001$). The effect of age was also significant ($\chi^2(1) = 20, p < 0.001$).

For interactions, the two-way interaction between clue-target and clue-distractor was significant ($\chi^2(2) = 48.01, p < 0.001$), as was the interaction between clue-target and group ($\chi^2(6) = 15.28, p = 0.02$). However, the interaction between clue-distractor and group was not significant ($\chi^2(2) = 0.72, p = 0.70$), neither did the three-way interaction between clue-target, clue-foil, and group ($\chi^2(6) = 7.31, p = 0.29$). Post hoc analyses with Bonferroni correction show that, in the AD group, when the association was based on color, participants gave significantly more correct responses ($p_{\text{bonf}} < 0.001$, odds ratio = 4.05) when their was not a dis-

tractor semantically related (83.93% accuracy) compared to the color-based association in presence of a semantically related distractor (56.88% accuracy). Within the same AD group, when comparing all conditions where a semantically related distractor was present, participants provided significantly more correct responses when associating based on a global dominant meaning (82.92% accuracy) compared to color (56.88% accuracy; $p_{\text{bonf}} < 0.001$, odds ratio = 3.76) or size (65.94% accuracy; $p_{\text{bonf}} = 0.002$, odds ratio = 2.54). Furthermore, in the presence of a semantically related distractor, participants in the AD group also gave significantly more correct responses when associating based on a global subordinate meaning (81.25% accuracy) compared to color (56.88% accuracy; $p_{\text{bonf}} < 0.001$, odds ratio = 3.35).

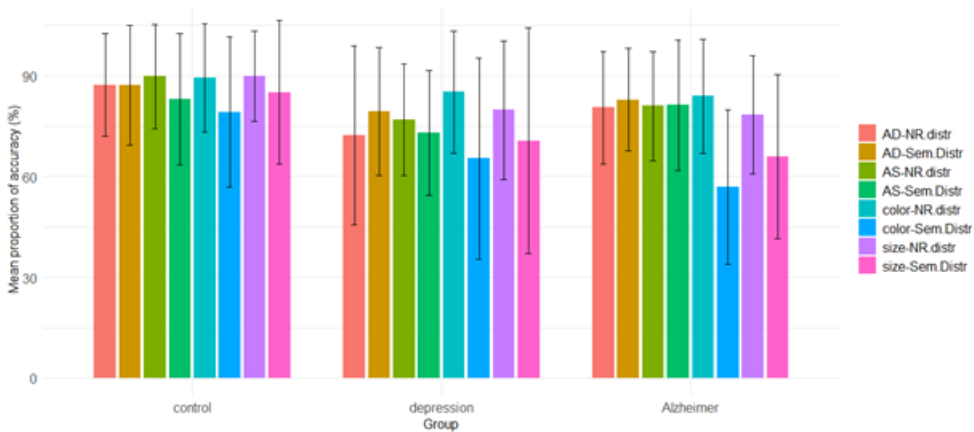


Figure 6.2 – Proportion of accuracy for CTTAT

Note : Levels of the association condition; AD (global dominant), AS (global subordinate), color, size. Levels of distractor condition; NR.distr (non related distractor), Sem.distr (related distractor).

Within the control group, no post hoc differences based on the type of association or distractor type were observed. Finally, a distinction was noted in the depression group, where participants were significantly affected by the presence of a distractor when the association had to be made based on color (65% with distractor vs. 85% without distractor) ($p_{\text{bonf}} = 0.002$, odds ratio = 4.47).

Association	Distractor	Control Mean	SD	Depression Mean	SD	AD Mean	SD
Global dominant	Related	87.22	17.79	79.49	19.04	82.92	15.33
Global dominant	Non related	87.23	15.28	72.31	26.58	80.50	16.63
Global subordinate	Related	82.98	19.58	73.08	18.61	81.25	19.41
Global subordinate	Non related	89.79	15.53	76.92	16.68	81.00	16.30
Feature color	Related	79.26	22.31	65.38	29.86	56.88	22.99
Feature color	Non related	89.36	16.17	85.16	18.29	83.93	16.87
Feature size	Related	85.11	21.44	70.67	33.53	65.94	24.51
Feature size	Non related	89.89	13.45	79.81	20.64	78.44	17.67

Table 6.3 – Mean and standard deviation of accuracy in CTTAT

6.3.3 Reaction time on the clue to target association task

Figure 6.3 illustrates a descriptive plot of the estimates of logRT in the linear model, categorized by group and level of conditions. Table 6.4 presents the mean and standard deviation of RT in milliseconds for each group across the different levels of association and distractor conditions in the CTTAT. The control analyses on individual Z-scores for RT in this task are consistent in terms of significance and effect size across all conditions. These can be found in the supplementary material.

The results of the ANOVA reveal significant main effects. The association condition showed a large effect ($F_{(3, 4188)} = 249.87, p < 0.001, \eta^2 = 0.89$), indicating a strong relationship between the association condition and the logRT. The distractor condition also had a significant effect ($F_{(1, 4188)} = 43.66, p < 0.001, \eta^2 = 0.05$), with a smaller effect size. The group showed a moderate effect ($F_{(2, 110)} = 7.66, p < 0.001, \eta^2 = 0.02$). Significant interactions were found between association and distractor conditions ($F_{(3, 4188)} = 5.26, p < 0.001, \eta^2 = 0.02$), and association and group ($F_{(6, 4188)} = 2.41, p = 0.02, \eta^2 = 0.02$). However, no significant effects were observed for the distractor and group interaction ($F_{(2, 4188)} = 1.23, p = 0.29$) or the association, distractor, and group interaction ($F_{(6, 4187)} = 0.84, p = 0.53$).

The post-hoc results with Bonferroni correction show that within the AD group, when distractors were not related to the clue, patients responded significantly faster to associate an ambiguous word with its global meaning compared to associations based on characteristics. Specifically, the dominant ambiguous meaning was associated faster than the color characteristic ($p_{\text{bonf}} < 0.001, d = 0.14$), the size characteristic ($p_{\text{bonf}} < 0.001, d = 0.29$), and the subordinate ambiguous meaning was associated faster than the color characteristic ($p_{\text{bonf}} < 0.001, d = 0.17$) and the size characteristic ($p_{\text{bonf}} < 0.001, d = 0.33$). When distractors were semantically re-

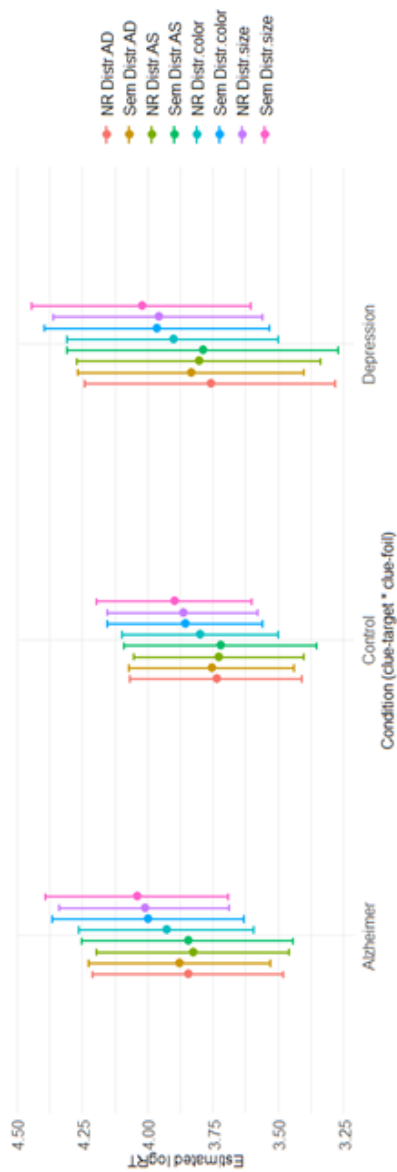
lated to the clue, the exact same pattern of faster responses for global (dominant or subordinate) than for feature (size or color) association was found (all $p_{\text{bonf}} < 0.001$, with equivalent effect sizes $0.20 < d < 0.30$).

Additionally, in the absence of a semantically related distractor, participants of the AD group were faster to associate based on color than on size ($p_{\text{bonf}} < 0.001$, $d = 0.19$). However, in the presence of a semantically related distractor, there was no significant difference in their response times for associating based on size or color.

Furthermore, for the AD group, the only association condition in which the presence of a semantically related distractor had a significant slowing effect ($p_{\text{bonf}} = 0.01$, $d = 0.19$) was the color-based association.

The exact same pattern of time differences was found in the control group. Participants were slowed down by the presence of a distractor when the association task was based on color ($p_{\text{bonf}} = 0.008$, $d = 0.13$), indicating a small effect. In trials without semantic distractors, control participants were slower to associate based on specific features (color and size) compared to global meaning (dominant and subordinate), with $p_{\text{bonf}} < 0.001$ and effect sizes (d) ranging between 0.12 and 0.28. They were also significantly slower for size compared to color in the absence of a semantically related distractor ($p_{\text{bonf}} < 0.001$, $d = 0.15$). The pattern observed in the control group during trials with semantic distractors was also the same as in AD group : participants were slower to associate based on specific features (color and size) compared to global meaning (dominant and subordinate), with $p_{\text{bonf}} < 0.001$ and effect sizes (d) ranging between 0.21 and 0.32.

Figure 6.3 – Mean reaction time in CTTAT



Note : The Colors represents of the association condition; AD (global dominant), AS (global subordinate), color, size, and the levels of distractor condition; NR Distr (non related distractor), Sem distr (related distractor). The y-axis shows the estimated log-transformed reaction times (logRT) for each condition. These values are derived from the model's estimates of the participants' performance under each condition. Each point is accompanied by an error bar that represents the standard deviation (sd) around the estimated mean. These error bars indicate the variability or uncertainty in the mean reaction time estimates for each condition.

The same pattern (except for the difference between size and color) was observed in the depression group. In trials without semantic distractors, participants with depression were slower to associate based on specific features (color and size) compared to global meaning (dominant and subordinate), with $p_{\text{bonf}} < 0.001$ and effect sizes (d) ranging between 0.14 and 0.27. In trials with semantic distractors, participants in the depression group were also slower to associate based on specific features (color and size) compared to global meaning (dominant and subordinate), with $p_{\text{bonf}} < 0.001$ and effect sizes (d) ranging between 0.19 and 0.29.

Association	Distractor	Control		Depression		AD	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Global dominant	Non related	6087	2445	7323	5733	8045	3655
Global dominant	Related	6251	2367	8443	6028	8667	3505
Global subordinate	Non related	6036	2432	7931	5308	8054	4317
Global subordinate	Related	5781	2051	8140	6802	8361	3973
Feature color	Non related	7132	2969	9902	6052	9985	4198
Feature color	Related	8033	3079	11846	8904	11778	6158
Feature size	Non related	8084	3210	10905	6371	11546	4789
Feature size	Related	8543	2604	13221	8968	12142	5423

Table 6.4 – Mean and standard deviation of reaction time in CTTAT

6.4 Discussion

With this research, the aim was to investigate the impact of depression and early-stage AD on separate, but interactive, cognitive mechanisms underlying dynamic semantic processing. At first, a LDT was used, focusing on priming effects for ambiguous words followed by semantic associates reflecting either their dominant or subordinate meanings. This design aimed to evaluate both semantic activation (dominant condition) and inhibition (subordinate condition) processes. Secondly, a CTTAT was presented to the participants with the purpose of measuring the effect of the pathologies on conditions requiring higher levels of selection or of controlled retrieval in semantic memory.

6.4.1 About activation and inhibition

The LDT revealed a significant and substantial main effect of priming conditions across all data. The response time measures, transformed into logarithms, also indicated a medium-sized group effect and a negligible effect of age. However, when response times were transformed into Z-scores relative to each participant's mean, both the group effect and the age effect disappeared, while the condition effect remained robust. This transformation effectively separated the condition effect from the generalized slowing of processing speed associated with aging (Bopp & Verhaeghen, 2020) or the tendency of older adults to respond more slowly and conservatively (Ratcliff et al., 2001 ; Stefaniak et al., 2010).

Further within-group analyses examined the effects of priming conditions across the three groups. In the control group, post hoc analyses with FDR correction revealed a small, significant facilitation effect for the monosemic condition ($d = 0.07$), compared to the unrelated condition. The dominant condition showed a non-significant small effect ($d = 0.03$). This suggests that there may be a meaningful effect that was not detected due to the limited sample size, as noted earlier (Bourque et al., 2009). These findings would be consistent with those presented in chapter 5.

This observation aligns with the idea that older adults retain robust semantic processing abilities (Crowell et al., 2020 ; Kavé & Halamish, 2015), although these abilities may be attenuated by structural changes in semantic networks, such as reduced connectivity and isolated representations (Wulff et al., 2022). These results suggest that, in the absence of pathological conditions, semantic activation remains intact (Collins & Loftus, 1975 ; Neely, 1977 ; Neely et al., 2010). The lack of a difference between the unrelated and subordinate conditions does not contradict the notion that the process of semantic inhibition (Howard et al., 2006 ; Nozari, 2019 ; Raucher-Chéné et al., 2017 ; Raucher-Chéné et al., 2018) is preserved with aging.

Interestingly, additional effects became statistically significant in the depression group. Participants in this group demonstrated a facilitation effect compared to unrelated conditions, ranging from small to medium, across all priming conditions (monosemic, dominant, and subordinate). This suggests two key findings : first, the anticipated slowing effect due to inhibition deficits in the subordinate condition was not observed ; in fact, the opposite occurred. Second, all conditions involving semantic relationships, even weak ones such as in the subordinate condition, showed a facilitation effect on response times. These findings could

be interpreted as supporting the exhaustive access model (Foss, 1970; Foss & Jenkins, 1973) for processing ambiguity, which posits that all meanings of an ambiguous word are activated upon perceiving the stimulus. This implies that an inhibition deficit would not lead to greater latency in suppressing a dominant meaning but rather to the absence of an initial inhibition response triggered by the automatic suppression of the subordinate meaning. In other words, without functional inhibition, the priming effect of an ambiguous word becomes equally significant for both its subordinate and dominant meanings.

In contrast, our hypothesis, based on the reordered access model, predicted greater slowing in the subordinate condition due to the need for semantic inhibition. The idea that processing the subordinate meaning involves inhibiting the dominant meaning to reallocate attentional resources (Balota, 1999; Simpson & Burgess, 1985) led us to expect that, in depression, this inhibition would be slowed, resulting in longer response times for the subordinate condition. However, this was not observed in the present findings. Depression is known to impair executive functions, particularly inhibition and selection processes (Alexopoulos et al., 2005; Elderkin-Thompson et al., 2006). It is therefore consistent to consider that the inhibitory deficits associated with depression might reduce the active suppression of subordinate meanings, thereby allowing a relative facilitation in this condition. In other words, instead of actively inhibiting the subordinate meaning, depressed patients might process these meanings more exhaustively, resulting in a facilitation effect.

Another explanation could be based on changes in semantic activation due to depression. Hutchison et al. (2013) describe semantic activation as an automatic process in which activation spreads through the semantic network. In depressed individuals, this spread might be less regulated due to deficits in controlled inhibition mechanisms.

Finally, the results of the AD group, measured in logarithms of RT, seem to suggest the preservation of certain aspects of semantic activation in the early stages of AD. These findings align with various studies showing the preservation of priming effects in the early stages of AD (De Wit et al., 2021). The observation that patients with AD exhibit behavior similar to controls in the subordinate condition is consistent with the findings of Amieva et al. (2004). Their research highlighted that while AD significantly impairs tasks requiring controlled inhibition, such as the Stroop task, it has relatively little impact on tasks that rely on more automatic inhibition, such as the inhibition of return tasks. This suggests that

the distinction between automatic, reflexive inhibitory mechanisms and controlled inhibitory mechanisms is crucial for understanding the integrity of inhibitory processes in AD. However, this statement should be tempered by the control analyses in which response times for each item were transformed into Z-scores relative to each participant's own mean and standard deviation. This transformation, conducted to mitigate the potential effects of general slowing due to AD, revealed that priming effects did not persist. When comparing each patient to themselves, free from the influence of processing speed, patients in the AD group showed no priming effects. This result may align with the view of semantic activation deficits in AD, even in its early stages.

6.4.2 About selection and controlled retrieval

The results of the CTTAT highlight subtle differences in the behaviors of the groups, depending on the association conditions and the presence of semantic distractors, with varied effects influenced by groups. The results of the analysis highlighted some important differences in how the groups responded to varying conditions of association and distractor presence. The two-way interaction between the clue-target and clue-distractor was significant, indicating that the condition of association between the clue and the distractor had a meaningful effect on participants' responses. Additionally, the interaction between the clue-target and the group was also significant, suggesting that the different groups may have approached the task in distinct ways.

When delving deeper into the AD group, an interesting pattern emerged. In the absence of a semantically related distractor, participants were notably faster and more accurate when associating ambiguous words with global meanings, such as the dominant or subordinate meanings, rather than associating words on characteristics like color or size. This pattern held true even when a semantically related distractor was introduced, further emphasizing the AD group's preference for global meaning associations over feature-based associations. Notably, when a semantically related distractor was present, the AD group showed a distinct slowing effect in response times when associating based on color, a finding that was statistically significant.

Interestingly, the control group did not show any significant effects on accuracy based on the type of association or the presence of distractors. Their response patterns were consistent across the different conditions, without showing the same nuanced differences observed in the AD group. However, the depression

group exhibited a different response pattern. The presence of a distractor significantly slowed their response times when the association had to be based on color, with a marked decrease in accuracy when a semantic distractor was present. This suggests that, unlike the AD group, the depression group may have been more affected by the distractor's influence, particularly when associating based on color. The statistical analyses provided additional context to these findings, revealing strong effects for the association conditions, a smaller effect for the distractor conditions, and moderate effects for the group differences. Notably, the significant interactions between association and distractor conditions, as well as association and group, reinforce the notion that these factors are crucial in understanding how participants approach the task.

These results point to key distinctions in how semantic processing is influenced by both individual characteristics and task conditions. While the AD group demonstrated a clear preference for global meaning associations, they were also more sensitive to the presence of semantically related distractors, which impacted their response times. In contrast, the control group showed less fluctuation in response patterns, and the depression group exhibited particular vulnerabilities to distractors, especially in color-based associations. The following discussion will further explore these findings and their implications for understanding semantic processing.

For the depression group, these findings emphasize that a task involving feature-specific associations, such as color, is more vulnerable to semantic interference than those based on global meaning, which rely on stable and easily accessible semantic representations. Future research could investigate whether similar patterns emerge and explore the neural mechanisms underlying these dynamics to better understand the impact of semantic interference on deeper semantic processing.

These findings align with the observation that patients in the depression group showed poorer overall performance at the CTTAT, both in terms of response accuracy and speed, compared to the control group. Specifically, they took longer to respond across all conditions of the task. However, slower RT in the depression group did not always result in more errors, indicating that despite the slower processing speed, their accuracy remained relatively intact in some instances. This can be explained by the fact that individuals with major depression are more sensitive to tasks that require high levels of cognitive effort and selection (Nuño et al., 2021), such as those involving semantic processing or more com-

plex decision-making. In contrast, they might perform better on tasks that are more automatic and require less cognitive load. However, it was seen in the LDT that the facilitation experienced by the depression group in the primed conditions was contrasted by significantly slower responses in non-related conditions, indicating that even in automatic tasks, the incongruence between the prime and target, when they do not share semantic meaning, can cause interference. This suggests that individuals with depression may experience difficulties in inhibiting irrelevant information, even in tasks that are typically automatic.

Taken together, these results suggest that individuals with depression may experience difficulties in tasks requiring cognitive control, leading to slower responses, or in tasks requiring increased interference even in tasks that are typically automatic (Bennabi et al., 2013).

However, this pattern supports also the notion that depression does not entirely spare semantic processing in contexts of low executive. The fact that depression does not seem to particularly impact (more than AD) the executives' processes in semantic memory (here inhibition, selection and controlled retrieval) is also coherent with the pre-test outcomes of the groups. Indeed, the group of patients with depression did not perform significantly differently from the control group on the Stroop task. However, they performed significantly worse on both fluency tasks (semantic and phonological). These findings suggest that cognitive deficits in depression might be domain-specific rather than generalized. While inhibition and cognitive flexibility (assessed by the Stroop task) appear relatively preserved, tasks like verbal fluency may be more sensitive to the effects of depression. Finally, it is noteworthy that the depression group had worse performances at the Camel and cactus test (compared to the control group) which is expected to be a free-executive semantic test. However, the Camel and cactus test actually does require interference management as the targets are presented among distractors.

Several interpretations of these results are possible. The absence of a marked effect in the depression group on the Stroop task is somehow unexpected, as inhibition of a prepotent response is hypothesized to be impaired in depression (Bredemeier et al., 2016; Joormann & Gotlib, 2010). However, most patients were undergoing pharmacological treatment at the time of testing, and some authors suggest that antidepressants can improve certain executive functions, potentially normalizing performance (Butters et al., 2000; Herrera-Guzmán et al., 2010).

This idea aligns with the finding that depressed participants showed impaired performance on verbal fluency tasks. These tasks are less influenced by the posi-

tive effects of antidepressants (Pimontel et al., 2012; Sneed et al., 2010), as they rely partly on initiation and planning, two executive functions that should not benefit from the remission effects of pharmacological treatment for depression (Bhalla et al., 2006; Butters et al., 2000). These results highlight the importance of assessing various executive functions to capture the nuanced cognitive profile of depression, with verbal fluency and association tasks potentially serving as a more sensitive marker of impairment.

For participants with early-stage AD, when no semantic distractor was present, patients performed significantly better when associating an ambiguous word with its global meaning compared to associating based on color or size. Furthermore, when a semantic distractor was introduced, participants in the AD group made significantly more errors in the color-based association task. The results also indicate that participants in the AD group performed better than those in the depression group when associating ambiguous words with global meanings, whether dominant or subordinate, even in the presence of distractors. This suggests that, despite the challenges posed by semantic interference, individuals with AD at the mild stage were more efficient at processing global meanings compared to those with depression, who showed faster but less accurate responses for this global association. This difference highlights a relative preservation of global semantic processing in the AD group, even when cognitive demands increase due to the presence of distractors.

Even when distractors were semantically related to the clue, patients with AD responded significantly faster when associating an ambiguous word with its global meaning, compared to associations based on specific features. These findings suggest that the AD group displayed a moderate to large effect size across conditions, with a clear preference for global meaning associations over feature-based associations. These results confirm that the ability to associate global meaning remains preserved in the early stages of AD, even more than in depression.

However, both pathological conditions impact semantic selection when it involves the need to select a characteristic over a dominant meaning, yet neither condition particularly affects the selection incremented by the presence of a distractor. As this latter type of selection seems more similar to interference management, it is worth noting that Hogge et al. (2008) demonstrated an effect of AD on interference management, but with patients who, although in the early stages, had lower MMSE scores than the group in the present study.

Yet, Interference management is a crucial aspect of executive functions, which

are often impaired in AD. Research indicates that patients with AD exhibit deficits in inhibition, affecting their ability to resist irrelevant information (Guarino et al., 2018). Also, according to previous studies, patients with depression exhibit significant deficits in inhibition, also affecting their ability to resist irrelevant information (Bennabi et al., 2013).

These findings suggest that while the ability to associate global meanings remains relatively preserved in the early stages of AD, the combination between selection of semantic characteristics and management of interference in the presence of distractors, is an area that requires particular attention in the assessment of patients. These results raise questions about the executive mechanisms involved in selecting a characteristic over a global meaning, as well as the reasons why early-stage AD and depression similarly affect this process. Additionally, they prompt an inquiry into the role of interference management in semantic selection and why this aspect, solely taken, seems to be spared both in early-stage AD and in depression.

6.5 Limitations

The present research provides insightful information on the effects of depression and AD on the cognitive processes involved in semantic dynamics, compared to healthy aging. It focusses on both the components of interactive activation (activation and inhibition) and the executive components involved in explicit semantic processing (selection and controlled retrieval). However, this research has several limitations that could be refined if the results were to be replicated.

One key limitation is the small sample size, especially for group comparisons. As mentioned, especially in LDT, larger sample sizes (70-100 participants per group) are often required to detect subtle priming effects with statistically significant differences in RT (Brysbaert, 2019; Brysbaert & Stevens, 2018). Smaller samples can influence the robustness of the findings and limit the generalizability and reliability of the results. Indeed, a more detailed analysis of the results should be conducted using mixed linear regression models (Harville, 1977; Laird & Ware, 1982), which would allow for combining random effects from participant diversity (beyond group membership) and variability between the words processed (beyond condition membership) to estimate the robustness of the condition effects (Leon & Heo, 2009). To conduct convergent models, an N of around 70 participants per group would have been necessary (as demonstrated by the power analysis in the previous study : chapter 5). A mixed regression model would also better control for potential confounders. While socio-cultural factors and age were controlled

for, there could be other confounding variables (e.g. distinct medication effects or unknown comorbidities) that were not addressed. These factors could influence semantic processing and may account for some of the observed group differences.

Also, regarding the LDT, as measuring priming effects requires many repeated measures for the same condition, and as the nature of the task requires balancing the conditions of interest with an equivalent number of non-word conditions (to maintain participant attention and avoid relying too much on anticipation effects in their responses), it leads to a task duration of approximately 7 to 10 minutes. This challenges the ability to maintain attention in patients with AD. Indeed, even if all participants were on noradrenergic treatment for AD, this has been proved as not improving attentional capacities of the patients (David et al., 2022). Splitting the task into multiple parts performed at different times would introduce additional variability in the testing procedure, requiring many participants to balance this. The lack of significant findings in certain conditions makes it difficult to draw firm conclusions, especially about inhibition processes. The application of this task should therefore be interpreted as an indication of the disease's effect on these processes but would always be accompanied by complementary tasks to cross-check the results.

Another limitation of the study is the use of ambiguous words presented without context, which can lead to less selective semantic activation and a broader interpretation of possible meanings. This approach solely does not really reflect how words are typically used in everyday communication, where context plays a crucial role in determining the appropriate meaning. To address this limitation, it would be beneficial to incorporate contextual sentences into the priming tasks, as it was done in Raucher-Chéné et al. (2017) research about hypomanic personalities. Adding context would guide semantic activation towards the relevant meaning of the ambiguous word, promoting more selective and realistic activation of meanings. Previous research has demonstrated that lexical context influences word meaning access, facilitating the identification of the appropriate sense by reducing semantic ambiguity. By incorporating contextual sentences, the study could better simulate natural language processing conditions, providing results that more accurately reflect the cognitive processes involved in language comprehension.

RT analysis also presents an intra-individual limitation. Indeed, a significant amount of intra-individual variability exists in general RT, which makes it harder to identify priming effects. Priming effects emerge in relative proportions, and therefore a participant who is generally slower will have a baseline that makes it more difficult to highlight differences between conditions that sometimes only differ by a few milliseconds. To counter this difficulty, baseline times were measured. Before the LDT, participants were asked to respond "yes" or "no" based on what appeared on the screen ("yes" or "no"), with the same ergonomic conditions as in the LDT. However, as shown in the supplementary materials, the two pathological groups displayed diametrically different behaviours in

this baseline condition. Depressed patients responded significantly faster than in any other condition, while AD patients, conversely, responded significantly slower in this baseline than in any other condition within the LDT. This made the data unusable, and the alternative approach was to use inverted RT and individuals Z scores as the best solution to eliminate intra-individual noise. Since it was not possible to integrate this random difference into the analyses, its influence remains a factor that requires caution when interpreting the results.

The association task also has limitations. By crossing each level of each condition, it successfully revealed an interaction effect between selection of a feature and selection due to interference, which points to the particularity of inhibition in interference management, to be distinguished from the inhibition measured in the LDT. This difference makes echo to the findings of Hogge et al. (2008) and could be explored in future research. However, this crossing of conditions was made at the cost of a less pure control of the psycholinguistic variables influencing this type of verbal task. These were controlled in terms of balance between the levels of each condition (e.g. between all clues, between all targets...); however, it was difficult to maintain the multiple components of the task requirements (ambiguous words, words associated based on characteristics, semantic distractors not following the instructions, etc.) while also achieving a perfect balance intra items of psycholinguistic variables. Nonetheless, the effectiveness of the conditions in highlighting the intended effects encourages the interpretation of the task results despite this limitation.

Another current limitation is the important risk of comorbidity between the two pathological conditions (AD and depression), which raises the risk of having participants misclassified into the wrong groups. The group with AD is confirmed by a robust diagnostic and its low scores at the depression scale. But the depression group is not composed by participants for which the biomarkers for excluding AD were controlled. They were free of this diagnostic at the time of their participation, but this issue will only be clarified with a second phase of the study (currently underway), which will involve longitudinal measurements of the participants. Based on the results of this second analysis, it is likely that some patients in the depression group will also be found to belong to the AD group.

6.6 Conclusion

These results highlight the importance of interference management and selection in semantic processing in patients with depression and AD. While activation processes remain relatively intact in depression, contrary to AD, a different effect on selection is also observed depending on whether it concerns the selection of specific features or selection due to an interfering item. The latter, related to inter-

ference, does not appear to be affected by either condition, whereas the selection of a feature is equally impacted by both conditions. This raises questions about the role of executive mechanisms in selecting features versus global meaning and why these mechanisms seem spared in early-stage AD and depression.

Résumé du Chapitre 6

Dans ce chapitre 6 sont présentés les résultats d'une étude concernant l'effet de la dépression et de la MA sur les dynamiques du traitement sémantique (activation, inhibition, sélection et récupération contrôlée). À cette fin, les tâches verbales décrites dans le chapitre 5 ont été proposées à trois groupes de 47 personnes âgées en bonne santé, 28 patients souffrant de dépression et 40 patients atteints de MA à son stade débutant.

La tâche de décision lexicale (LDT) inclut trois conditions d'amorçage : mono-sémique, ambiguë dominante et subordonnée. Ces conditions évaluent respectivement la diffusion automatique de l'activation sémantique et la succession de cette diffusion avec une inhibition précoce. Les résultats indiquent un maintien de l'effet de diffusion chez les patients dépressifs, mais pas chez ceux atteints de MA. Bien qu'un effet d'amorçage soit observé dans le groupe MA, une analyse contrôlant le ralentissement généralisé de la vitesse de traitement révèle que seul le groupe dépression conserve un effet robuste.

Dans la condition subordonnée (activation-inhibition), les patients dépressifs montrent un effet de facilitation inattendu, avec une réponse accélérée plutôt que ralentie. Une interprétation cohérente avec le déficit d'inhibition lié à la dépression repose sur un modèle d'accès exhaustif aux sens des mots ambigus : l'absence d'inhibition initiale du sens subordonné, automatiquement activé, pourrait expliquer un effet d'amorçage similaire pour les sens dominant et subordonné.

La CTTAT met en évidence des différences subtiles entre les groupes selon le type d'association. La sélection de caractéristiques sémantiques est plus affectée par la dépression et la MA que la présence de distracteurs, dont l'effet reste comparable entre les patients et les participants du groupe contrôle. Bien que la gestion de l'interférence ralentisse les réponses, aucune différence marquée n'apparaît entre les groupes. En revanche, une sélection accrue, notamment pour l'association par taille, réduit la précision et ralentit les réponses des groupes dépression et MA. Enfin, aucun impact de la MA débutante ou de la dépression sur la récupération contrôlée n'est observé.

Discussion générale

Que se passe-t-il dans le cerveau lorsque la mémoire sémantique entre en jeu ? C'est autour de cette question que tout ce premier volet de recherche a évolué. La mémoire sémantique a souvent été présentée, à tort, comme un stock statique dans lequel ce que nous savons sur le monde, une fois décontextualisé et sémantisé, est classé, comme dans une archive. Cependant, la réalité est tout autre, comme l'ont démontré plus de 40 ans de recherches dans ce domaine. La mémoire sémantique est un réseau de nœuds interreliés qui forment une toile multidimensionnelle, complexe et surtout mouvante. Classifier les mécanismes d'une dynamique complexe implique des choix et des simplifications, et c'est en connaissance de cause que sont ici présentés des classements permettant de dessiner les mécanismes à l'œuvre lorsque la mémoire sémantique est sollicitée.

Tout d'abord, il y a le réseau, un ensemble de grappes de nœuds interreliés. Les nœuds incarnent des représentations sémantiques, ou concepts, et ils sont eux-mêmes composés de traits qui les définissent (le nœud "chien" est relié aux traits "pattes", "aboïement", "compagnon", "domestique", etc.). Les hypothèses de départ se sont inscrites dans la lignée théorique des modèles abstractifs de la mémoire sémantique (Collins & Loftus, 1975) postulant que l'information sémantique est accessible de manière désincarnée au sein de la mémoire sémantique. Lorsque deux représentations ont un nombre important de traits sémantiques communs, elles sont reliées sémantiquement. C'est dans ce contexte qu'un premier groupe de fonctions sont sollicitées : les fonctions cognitives automatiques.

Il y a d'abord l'activation (Balota & Lorch, 1986 ; Brunel & Lavigne, 2009 ; Forster, 1981 ; Hutchison et al., 2013 ; Lupker, 1984 ; Meyer & Schvaneveldt, 1971 ; Moss et al., 1994 ; Neely, 1991a, 1991b ; Neely et al., 2010) qui a pour conséquence que, sans volonté particulière, lorsque par exemple, nous voyons un chien, nous activons sa représentation sémantique. La diffusion automatique de cette activation suit alors (Balota & Lorch, 1986 ; Collins & Loftus, 1975), avec la conséquence que, toujours sans volonté initiale, la perception du chien va préactiver des voisins sémantiques proches, parce que ceux-ci partagent de nombreux traits. Imaginons que vous ayez souvent eu des chats et des chiens en même temps et que vous vous occupiez de leur entretien : la perception de "chien" va préactiver (par diffusion automatique de l'activation) les concepts "chat", "gamelle", "promenade", ou tout ce qui, chez vous, appartient au réseau sémantique de "chien". Cette diffusion est automatique, personnelle et non volontaire, ce qui la rend également parfois inadéquate par rapport au contexte. Si vous êtes dans un contexte de conversation où vous devez donner le nom précis de la race d'un chien, le fait d'activer "chat", "gamelle", "promenade" ou le nom de votre propre chien est in-

utile, voire interférent. Un autre mécanisme cognitif automatique intervient alors : l'inhibition des représentations activées non pertinentes (Copland et al., 2007 ; Grossberg & Schmajuk, 1987 ; Holderbaum et al., 2019 ; McClelland, 1991 ; McClelland et al., 2006 ; McClelland & Rumelhart, 1981 ; Raucher-Chéné et al., 2018), c'est-à-dire tout ce qui a été activé mais qui est inutile dans un contexte particulier. Activation et inhibition composent alors une activation interactive (McClelland & Rumelhart, 1981 ; Nozari, 2019), qui se déroule de manière automatique. Cette activation interactive correspond à un modèle de traitement de l'information où les niveaux de traitement (traits visuels, lettres, mots) interagissent de manière bidirectionnelle.

L'accès au réseau et à ses représentations dépend de l'intégrité des concepts (ex. si le concept « chien » n'existe plus dans le réseau, la dynamique s'arrête), mais également de l'organisation des liens. La diffusion automatique voyage sur les liens qui peuvent être directs (chien-chat) et médiés (chien-[domestique]-laisse). Le nombre d'intermédiaires, la fréquence d'activations cooccurentes, la fréquence d'activations individuelles de chaque concept, la longueur du mot qui le représente, sa familiarité, sa concrétude, sont autant de variables qui influencent la rapidité avec laquelle le flux d'activation va voyager d'un concept à l'autre.

Une fois arrivé au concept au sein du réseau, des mécanismes exécutifs interviennent. L'inhibition a déjà été citée, mais, par choix de classification, elle a été placée dans la catégorie des mécanismes automatiques de l'activation interactive. Au-delà, intervient la sélection (Badre et al., 2005 ; Badre & Wagner, 2002 ; Hoffman et al., 2018 ; Moss et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 1998), lors de la présence simultanée de compétiteurs sémantiques activés. Cette sélection ressemble, en bien des points, à l'aboutissement du processus d'activation-inhibition, qui prend le concept retenu pour le manipuler dans le contexte. Cette sélection est illustrée dans la tâche d'association lorsqu'il s'agit de sélectionner une caractéristique (est bleue) d'un concept (myrtille), en inhibant d'autres éléments également activés mais qui ne sont pas utiles pour la tâche, tel que le sens global (est un fruit).

Le second mécanisme exécutif qui est ici évoqué est la récupération contrôlée (Badre et al., 2005 ; Badre & Wagner, 2002 ; Hoffman et al., 2018 ; Moss et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 1998). Celle-ci intervient pour compléter ce que l'activation automatique n'a pas pu accomplir. L'activation automatique, bottom-up, pourrait être vue comme une traînée de poudre qui allume un concept et son réseau, de manière involontaire sur simple perception d'un activateur (ex. voir,

lire ou entendre ”chien”). Si celle-ci ne suffit pas parce que la demande est plus complexe (ex. donner un nom de race particulier), une phase consciente (top-down) doit relancer l’activation de manière plus ciblée : il s’agit de la récupération contrôlée.

Lorsque le raisonnement se pose pour des mots ambigus, comme ceux exploités dans cette thèse, cette dynamique intègre un niveau de complexité supplémentaire puisque ces mots activent plusieurs sens globaux. Les deux tâches expérimentales qui créent la ligne directrice de cette première partie sont destinées à mesurer les composantes de l’activation interactive (activation et inhibition) et la sémantique exécutive (sélection et récupération contrôlée) en utilisant des mots ambigus.

1 Activation et Inhibition chez les adultes jeunes

La tâche de décision lexicale a été adaptée à partir d’un design éprouvé (Copland et al., 2007 ; Copland et al., 2003 ; Labalestra, 2018) qui repose sur plusieurs postulats théoriques, avec, ici, un corpus de mots original, en français.

Les hypothèses liées à cette tâche reposent sur le modèle d’accès réordonné (reordered access model) (Duffy et al., 1988 ; Rodd et al., 2002 ; Rodd, 2020 ; Simpson & Burgess, 1985), qui explique l’implication de l’activation interactive lors du traitement d’un mot ambigu. Selon ce modèle, lorsque l’activation automatique est déclenchée par un mot ambigu (ex. accès), ses deux sens sont activés, mais de manière inégale : le sens dominant (ex. l’accès à une pièce) bénéficie d’une activation plus forte et maintenue, tandis que le sens subordonné (ex. un accès de colère) reçoit une activation plus faible et transitoire. Cet effet de fréquence des significations peut être modulé par le contexte. Par exemple, la phrase ‘Il était tellement en colère, je ne m’attendais pas à un tel accès’ place le contexte et entraînera une activation plus forte du sens subordonné. Les auteurs (Duffy et al., 1988 ; Rodd et al., 2002 ; Rodd, 2020 ; Simpson & Burgess, 1985) soutenant ce modèle considèrent que le contexte ne supprime cependant pas l’effet de la fréquence des significations, mais le module. En tout état de cause, les deux sens sont activés, mais avec des intensités différentes. Ce modèle est par ailleurs une évolution du modèle d’accès exhaustif qui postule cependant que lors de son activation, un mot ambigu voit l’ensemble de ses sens activés de manière égale et non dépendante de la fréquence des significations (Schvaneveldt et al., 1976). Ce postulat a des implications directes sur la mesure de l’activation interactive. En l’absence d’un effet de contexte, lorsque le sens requis est le sens subordonné, une

inhibition du sens dominant – plus fortement activé – devient nécessaire. Cette inhibition réduit l'influence du sens dominant pour permettre un accès efficace au sens subordonné (Duffy et al., 1988; Rodd et al., 2002; Rodd, 2020; Simpson & Burgess, 1985).

Le design de cette tâche de décision lexicale est détaillé dans l'introduction du chapitre 5. Testée sur septante-cinq adultes jeunes en bonne santé, elle inclut quatre conditions d'amorçage. Les conditions ambigu-dominant et ambigu-subordonné consistent en des paires composées d'une amorce ambiguë (ex. accès), suivie d'une cible associée sémantiquement à son sens dominant (ex. entrée) ou subordonné (ex. douleur). La condition monosémique propose des paires où l'amorce n'a qu'un seul sens (ex. cheminée), suivie d'un associé sémantique (ex. feu). Enfin, la condition non-reliée présente des paires sans lien sémantique (ex. papier – mollusque). La force des associations sémantiques a été contrôlée à l'aide des valeurs LSA (Landauer & Dumais, 1997; Landauer et al., 1998), et le SOA entre l'apparition de l'amorce et de la cible a été fixé à 1000 millisecondes. Les précautions méthodologiques usuelles dans les tâches d'amorçage ont été appliquées : contrebalancement des mots en quatre versions, homogénéité inter-condition des fréquences lexicales, concrétude, voisinage orthographique et longueur des mots.

L'effet attendu était que les participants répondent significativement plus vite dans les conditions d'amorçage sémantique par rapport à la condition non-reliée, indiquant une facilitation due à la diffusion automatique de l'activation sémantique (Balota & Lorch, 1986; Brunel & Lavigne, 2009; Forster, 1981; Hutchison et al., 2013; Lupker, 1984; Moss et al., 1994; Neely, 1991a; Neely et al., 2010; Thompson-Schill et al., 1998).

Les résultats s'alignent avec le modèle d'accès réordonné (reordered access model) (Duffy et al., 1988; Rodd et al., 2002; Rodd, 2020; Simpson & Burgess, 1985). Les participants ont répondu significativement plus vite dans la condition dominante (ex. accès - entrée) que dans la condition non-reliée (ex. papier - mollusque), et que dans la condition subordonnée (ex. accès - douleur). En outre, les réponses étaient plus rapides en condition monosémique (ex. cheminée – feu) qu'en condition non-reliée. Cependant, aucune différence significative n'a été observée pour les contrastes entre dominant et monosémique, subordonné et monosémique, subordonné et non-relié.

La facilitation en condition monosémique reflète l'effet d'amorçage sémantique (Balota & Lorch, 1986; Brunel & Lavigne, 2009; Forster, 1981; Hutchison et al., 2013; Lupker, 1984; Moss et al., 1994; Neely, 1991a; Neely et al., 2010;

Thompson-Schill et al., 1998), lié à la force des liens sémantiques (cf. valeurs LSA) (Landauer et al., 1998) qui permettent une préactivation de la cible par l'amorce. En revanche, la facilitation n'était pas plus marquée pour les mots ambigus dominants par rapport aux monosémiques. Ce constat ne soutient pas les auteurs postulant un avantage sémantique de l'ambiguïté, mais ne s'aligne pas non plus avec ceux suggérant un désavantage de l'ambiguïté (pour revue, voir Rodd et al., 2012).

L'hypothèse d'un avantage sémantique de l'ambiguïté repose sur l'idée qu'un mot ambigu active un réseau sémantique plus large (effet de richesse sémantique) de concepts ayant des sens indépendants. Ce phénomène, appelé disponibilité contextuelle, renforcerait l'activation sans qu'une interférence notable n'existe entre les sens. Dans ce cas, une facilitation significativement plus forte aurait été attendue pour les mots ambigus dominants par rapport aux mots monosémiques. Cependant, cela ne se vérifie pas dans les résultats obtenus chez les participants jeunes.

La facilitation observée en condition dominante démontre un effet d'amorçage pour les mots ambigus, tandis que les réponses plus lentes en condition subordonnée sont en cohérence avec un latence supplémentaire due à l'intervention d'une inhibition sémantique (Chein & Schneider, 2005; Copland et al., 2007; Copland et al., 2003; Holderbaum et al., 2019). L'observation des résultats chez les jeunes adultes est donc cohérente à la fois avec le modèle d'accès réordonné (Duffy et al., 1988; Rodd et al., 2002; Rodd, 2020; Simpson & Burgess, 1985), qui postule une activation des deux sens d'un mot ambigu avec une force d'activation variable selon la fréquence du sens (plus forte pour le sens le plus fréquent), et avec le modèle d'activation interactive (McClelland & Rumelhart, 1981; Nozari, 2019), qui permet de considérer qu'en condition subordonnée, une inhibition sur le sens dominant se produit.

Enfin, il est important de noter que les mots ambigus utilisés sont essentiellement des homonymes, et non des polysémiques. Un homonyme présente des sens appartenant à des catégories sémantiques distinctes (ex. accès = entrée – poussée; leur sens diffère), tandis que les polysémiques partagent des traits sémantiques (ex. écran = télévision – cache; leur sens comporte des similarités). Les résultats montrent que les homonymes peuvent générer une facilitation en condition dominante, contredisant des travaux antérieurs (Rodd et al., 2012) qui associent l'avantage de l'ambiguïté à des sens interreliés. Les résultats à cette tâche pourraient aussi être vu par le prisme de la distinction entre deux systèmes mnésiques

distincts pour le traitement superficiel ou profond de l'information sémantique, originellement postulé par Tulving et Schacter (Curran & Schacter, 2013 ; Tulving & Schacter, 1990). En effet, ces auteurs proposent une distinction entre la mémoire implicite et la mémoire sémantique comme systèmes de mémoires à long terme des concepts décontextualisés. En contraste avec la mémoire sémantique, utilisée dans des contextes demandant une récupération consciente des informations, la mémoire implicite est celle qui est mise en œuvre lors de tâches qui ne requièrent pas une recollection consciente des éléments. Dans la présente tâche, qui propose un SOA de 1000 ms, l'item amorce est entièrement traité et laisse place à des mécanismes qui peuvent dépasser le cadre de la mémoire implicite, même si la charge cognitive de la tâche reste minime. Une future comparaison de l'exercice alternant des SOA de moins de 300 ms avec des SOA de plus de 500 ms pourrait être une piste intéressante pour marquer le rôle distinct de la mémoire implicite par rapport à la mémoire sémantique lors du traitement des mots ambigus sans contexte. Les résultats de la tâche de décision lexicale réalisée auprès d'adultes en bonne santé confirment donc l'impact des mécanismes d'activation et d'inhibition dans le traitement des mots ambigus. Ils soutiennent l'idée que l'activation des deux sens d'un mot ambigu se fait de manière automatique, mais que son intensité varie en fonction de la dominance du sens. La facilitation observée dans la condition dominante témoigne d'une activation marquée du sens principal, tandis que l'inhibition du sens dominant permet un accès au sens subordonné. Ce phénomène d'inhibition, observé par le ralentissement des réponses, se manifeste bien dans la condition subordonnée, où l'accès au sens moins fréquent est compromis par l'activation du sens dominant.

2 Effets du vieillissement sur l'activation et l'inhibition

La même étude par tâche de décision lexicale, menée auprès de cent-dix personnes âgées sans troubles neurologiques ou psychiatriques, a révélé que ces dernières répondaient plus lentement que les adultes jeunes, avec un délai supplémentaire d'environ 100 millisecondes dans toutes les conditions d'amorçage. Toutefois, aucun effet d'interaction n'a été observé, ce qui indique que l'activation et l'inhibition ne semblent pas être, ici, indépendamment affectées par le vieillissement.

Ce résultat est en cohérence avec la diminution due à l'avancée en âge de la vi-

tesse de traitement, démontrée comme étant le meilleur indicateur du déclin du fonctionnement cognitif (Manard et al., 2014). Cependant, plusieurs éléments méritent d'être discutés en ce qui concerne les différences observées entre les groupes jeune et âgé. Tout d'abord, l'effet de la condition dominante apparaît similaire entre les deux groupes. Un effet, de petite taille mais significatif, montre que tous les participants, jeunes comme âgés, bénéficient de cette condition, suggérant une facilitation maintenue. En revanche, l'effet de la condition monosémique s'affaiblit chez les personnes âgées. Bien que toujours significatif, la taille de cet effet est réduite de moitié, ce qui pourrait indiquer que l'effet de facilitation d'un mot ambigu dominant est plus robuste face au vieillissement que celui d'un monosémique. Ce constat semble cohérent avec l'hypothèse d'un avantage sémantique de l'ambiguïté (Rodd et al., 2012) qui en rendrait l'activation plus robuste aux effets du vieillissement.

Des résultats ultérieurs qui confirmeraient que l'amorçage par mot ambigus permet un effet plus robuste que celui par mot monosémique pourraient également être analysés par le prisme des changements que subit la structure sémantique dans le vieillissement (Wulff, De Deyne, et al., 2022; Wulff, Hills, et al., 2022). Pour rappel, ces auteurs postulaient que les réseaux sémantiques des personnes âgées sont plus grands, mais avec de plus grandes distances entre les nœuds et moins de densité au sein des clusters. Une autre différence, bien que non significative, est que les personnes âgées sont plus lentes en condition subordonnée par rapport à la condition non-reliée. La taille de l'effet varie puisque dans le groupe des jeunes, un d de 0,02 indique un effet très faible, presque nul, alors que dans le groupe des adultes âgés, un d de 0,09 reste petit, mais plus prononcé. Cette différence pourrait refléter une légère augmentation de l'effet dans le groupe âgé, bien qu'il soit aussi possible que cela résulte d'une augmentation de la puissance statistique due à un échantillon plus grand. Il semble donc raisonnable, pour l'instant, de considérer cette différence comme un artefact statistique, plutôt que comme un signe d'une influence spécifique de l'âge sur l'inhibition sémantique.

Les personnes âgées semblent donc maintenir un comportement conforme au expectancy based priming (Becker, 1980). Avec un SOA de 1000 ms, la diffusion de l'activation est suivie d'une inhibition sémantique du sens dominant tout comme chez les adultes jeunes (Chein & Schneider, 2005; Copland et al., 2003; Copland et al., 2007; Holderbaum et al., 2019).

Ces résultats sont cohérents avec les études précédentes sur l'inhibition cognitive face au vieillissement. Si l'inhibition peut être affectée par le vieillissement,

les auteurs semblent s'accorder sur une distinction entre l'altération de l'inhibition motrice et le maintien de l'inhibition cognitive (Collette & Salmon, 2014; Hascher & Zacks, 1988; Rey-Mermet & Gade, 2018). Notons que les zones cérébrales activées dans la condition d'amorçage avec inhibition sont similaires à celles activées par l'inhibition cognitive générale (Holderbaum et al., 2019).

Toutefois, les résultats des deux groupes à un test de Stroop, également une mesure de l'inhibition cognitive, montrent un effet du vieillissement qui se traduit par un temps de latence plus important dans la condition requérant de l'inhibition. Pour expliquer cette différence entre les résultats d'amorçage (où l'inhibition semble équivalente chez les jeunes et les âgés) et les résultats du test de Stroop (où l'inhibition semble influencée par l'âge), plusieurs explications sont possibles.

D'une part, le ralentissement global de l'activation chez les adultes plus âgés pourrait rendre le rapport entre activation et inhibition moins prononcé pour ce groupe, par rapport aux jeunes. Cette interprétation est en accord avec le modèle de Burke et Shafto (2004), qui suggère que le vieillissement affaiblit les connexions entre les représentations linguistiques et réduit ainsi la transmission de l'activation d'une représentation à l'autre. Par règle de proportion, l'augmentation du temps d'activation et l'augmentation du temps d'inhibition chez les personnes âgées pourrait créer un artefact mathématique réduisant la visibilité du différentiel entre les deux conditions.

D'autre part, cette différence pourrait être abordée dans le cadre des théories de l'inhibition comme un concept multidimensionnel, notamment en distinguant l'amorçage négatif et la gestion des interférences (Hogge et al., 2008), ou encore entre inhibition générale et inhibition spécifique au traitement sémantique (Apšvalka et al., 2022; Hodgson et al., 2024).

Cependant une autre différence pourrait être de l'ordre de l'intensité requise. Le test de Stroop confronte deux activations cognitives d'amplitude différente, elle met en interférence la lecture, reconnue comme un traitement automatisé et inévitable (Secco, 2024), et la récupération de l'étiquette lexicale d'une couleur, qui est un exercice plus complexe et cognitivement énergivore. La quantité d'inhibition pourrait être tout simplement plus importante pour le test de Stroop que pour la décision lexicale en condition subordonnée, sans que la différence de résultat ne doive représenter une différence de fonction entre de l'inhibition cognitive et de l'inhibition sémantique. Enfin, selon cette approche, l'inhibition observée dans cette étude reste une inhibition précoce, qui, à l'instar du modèle théorique de l'amorçage négatif, ne serait pas influencée par l'âge (Gamboz et al., 2000;

Hogge et al., 2008; Schooler et al., 1997).

3 Effets de la dépression sur l'activation et l'inhibition

Dans le contexte de la dépression, les travaux de Lamar et al. (2012) et Henry et Crawford (2005) soulignent que les perturbations cognitives liées à la dépression impliquent des dysfonctionnements dans l'organisation sémantique. Leurs analyses montraient un effet sur la réalisation de tâches de rappel épisodique et de fluences verbales.

Ces propositions semblent confirmées par les résultats expérimentaux de la seconde étude (chapitre 6) qui permettent d'approfondir la perspective d'un effet de la dépression sur la dynamique de la mémoire sémantique. En effet, les résultats des réponses de vingt-neuf participants âgés souffrant de dépression ont montré un effet d'amorçage des conditions monosémique et dominante, mais également de la condition subordonnée. Toutefois, ce résultat pouvant être influencé par les différences générales de vitesse de traitement entre les groupes, (Ronold et al., 2022) les analyses ont également été menées sur les temps de réponse transformés en scores Z interindividuels. Cette analyse supplémentaire confirme que les effets restent robustes et ne sont pas dû à l'effet général de la dépression sur la vitesse de traitement. De manière inter-individuelle, les patients dépressifs se situent à 0,20 écarts-type en dessous de leur moyenne de temps de réponse lorsqu'ils répondent en condition dominante, et à seulement 0,08 écarts-type en dessous lorsqu'ils répondent en condition subordonnée. Dans les deux cas, la différence suggère un effet de facilitation par rapport à la condition non reliée (qui se situe à 0,14 écart-type au-dessus de leur moyenne de temps de réponse).

Trois explications pourraient permettre de comprendre ces résultats. La première se base sur les travaux de Foster et al. (2011), qui apportent un éclairage neurobiologique sur ce phénomène en liant la dépression à une diminution des niveaux de dopamine. La dopamine joue un rôle crucial dans la régulation de l'activation sémantique et permet de limiter l'étendue de la propagation au sein des réseaux lexicaux. Une baisse de dopamine, caractéristique des troubles dépressifs, pourrait ainsi déséquilibrer la dynamique générale de l'activation sémantique. Cependant, ce seul résultat ne permet pas d'expliquer comment s'exprime ce déséquilibre.

La seconde explication, particulière aux conditions dominante et subordonnée,

est de relier ce résultat à l'hypothèse de l'avantage de l'ambiguïté sur l'activation sémantique expliquée précédemment (pour revue, voir Rodd et al., 2012). Cet avantage pourrait s'exprimer plus nettement dans le contexte de la dépression. Cependant, sans connaissance plus approfondie sur la manière dont la dépression influence la structure du réseau sémantique, une telle interprétation serait prématurée et demanderait de réaliser plusieurs tests mesurant l'effet de la dépression sur différentes formes d'activation.

Une troisième explication consisterait à interpréter ces résultats à travers le prisme du modèle d'accès exhaustif de l'ambiguïté (Schvaneveldt et al., 1976) plutôt que celui du modèle d'accès réordonné. Les performances des participants jeunes et des participants âgés sans difficulté thymique ou cognitive semblaient compatibles avec le modèle d'accès réordonné. En effet, des temps de réponse plus rapides en condition dominante et plus lents en condition subordonnée s'expliquaient par une différence d'intensité d'activation entre les deux sens et la nécessité d'inhiber le sens dominant pour accéder en priorité au sens subordonné. Cependant, dans cette perspective, un déficit d'inhibition supposé chez les participants dépressifs aurait dû se traduire par un allongement encore plus marqué des temps de réponse en condition subordonnée, en raison d'une difficulté accrue à accéder à ce sens, faute d'une inhibition suffisante du sens dominant.

En revanche, selon le modèle d'accès exhaustif, tous les sens d'un mot ambigu sont activés sans distinction d'intensité en fonction de leur fréquence. Ce postulat à lui seul ne suffirait pas à expliquer les résultats observés chez les jeunes adultes, les adultes âgés et le groupe dépressif. Pour que ces résultats soient cohérents, il serait nécessaire de postuler qu'une inhibition initiale du sens subordonné, associée à l'activation exhaustive, permet un accès plus rapide au sens dominant en absence de contexte. Dans cette optique, un déficit d'inhibition, typiquement lié à la dépression, pourrait expliquer l'amorçage du sens subordonné, celui-ci n'étant pas inhibé de manière initiale, ce qui permettrait une diffusion de l'activation, tout comme pour le sens dominant. Les figures 6.4 (page 189) et 6.5 (page 190) présentent une proposition théorique de la manière dont un modèle d'accès exhaustif, incluant une inhibition initiale du sens subordonné, permet d'intégrer de manière cohérente l'effet d'un déficit d'inhibition sur les résultats des patients dépressifs.

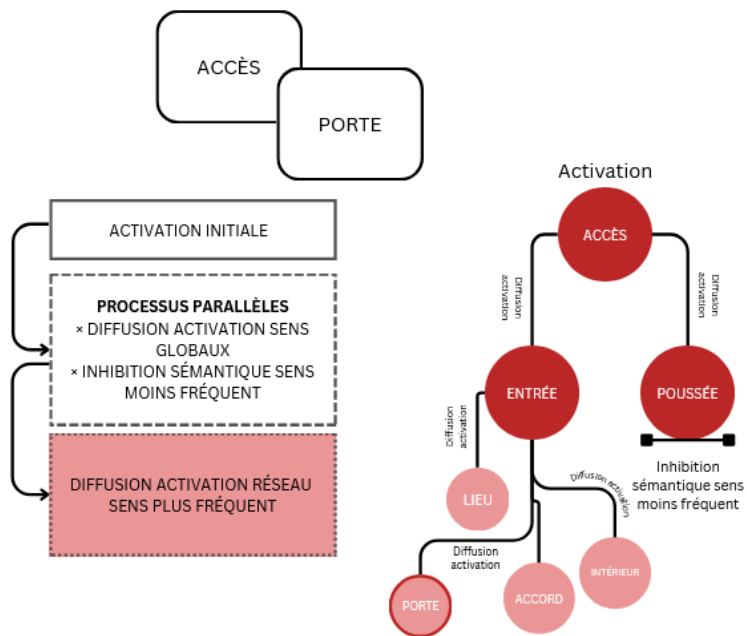


Figure 6.4 – Adaptation du modèle d'accès exhaustif lors du traitement du sens dominant d'un mot ambigu

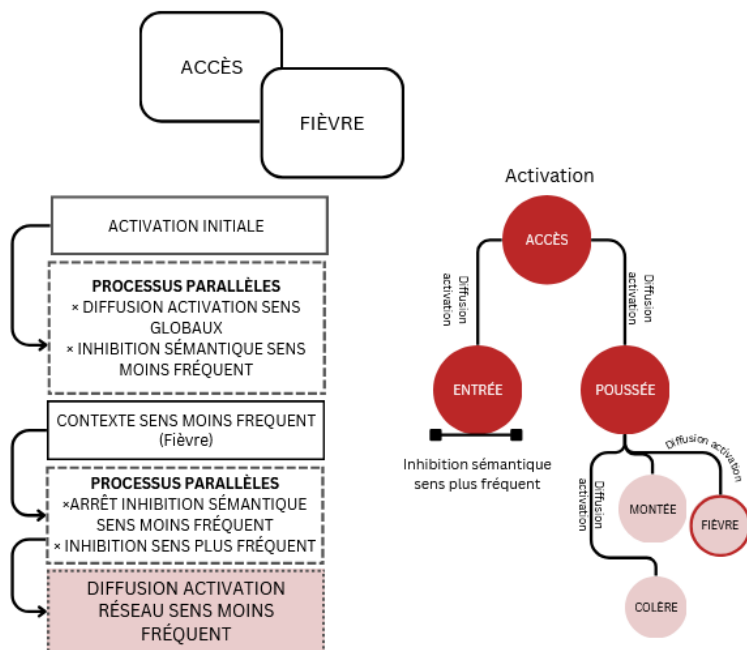


Figure 6.5 – Adaptation du modèle d'accès exhaustif lors du traitement du sens subordonné d'un mot ambigu

Enfin, ces résultats sont aussi cohérents avec les travaux qui renforcent l'idée d'une particularité de l'activation sémantique chez les participants ayant des traits de vulnérabilité aux troubles de l'humeur (Raucher-Chéné et al., 2018; Raucher-Chéné et al., 2017). En ce sens, Labalestra (2018) propose l'existence d'un facteur commun entre la régulation thymique et les processus cognitifs automatiques impliqués dans l'activation sémantique.

Par ailleurs, le groupe de patients souffrant de dépression n'a pas obtenu de résultats significativement différents de ceux du groupe contrôle aux tests de Stroop. En revanche, un impact de la dépression a été constaté sur la production de fluences verbales (sémantique et phonologique). Ces résultats suggèrent que les déficits exécutifs liés à la dépression pourraient être inégaux. Bien que l'inhibition (évaluées par les tests de Stroop) semble relativement préservée, les tâches demandant de l'initiation et de la flexibilité comme la fluence verbale pourraient être plus sensibles aux effets de la dépression.

Plusieurs interprétations de ces résultats sont possibles. L'absence d'effet marqué dans le groupe dépression sur le tâche de Stroop est inattendue, car l'inhibition d'une réponse prépondérante est supposée altérée dans la dépression (Bredemeier et al., 2016; Joormann & Gotlib, 2010). Cependant, la majorité des patients étaient sous traitement pharmacologique au moment des tests, et certains auteurs suggèrent que les antidépresseurs peuvent améliorer certaines fonctions exécutives, normalisant potentiellement les performances (Butters et al., 2000; Herrera-Guzmán et al., 2010). Cette idée concorde avec le constat selon lequel les participants dépressifs présentent des performances altérées aux tâches de fluence verbale. Ces tâches sont moins influencées par les effets positifs des antidépresseurs (Pimontel et al., 2012; Sneed et al., 2010), car elles reposent en partie sur l'initiation, la planification et la flexibilité, des fonctions exécutives qui ne devraient pas bénéficier des effets de rémission des traitements pharmacologiques de la dépression (Bhalla et al., 2006; Butters et al., 2000).

4 Effets de la maladie d'Alzheimer sur l'activation et l'inhibition

Les résultats de la tâche de décision lexicale pour le groupe MA montrent des effets de facilitation significatifs dans les conditions monosémique et dominante, suggérant que certains aspects de l'activation sémantique restent préservés. Cependant, une fois l'effet général de la vitesse de traitement neutralisé, ces ef-

fets perdent leur significativité, bien que de manière marginale pour la condition monosémique ($p = 0.07$). Les temps de réponse sont plus rapides en condition d'amorçage monosémique (-0.07 écart-type sous la moyenne), et plus légèrement accélérés en condition ambiguë dominante (-0.05), et en condition ambiguë subordonnée (-0.04).

L'ordre des temps de réponse par condition est semblable à celui constaté dans le groupe dépressif, mais l'absence de significativité dans le groupe MA contraste avec les effets marqués observés dans le groupe dépressif (malgré un effectif plus réduit). Ces résultats soutiennent l'existence d'impacts distincts de la MA et de la dépression sur les processus cognitifs sous-jacents. La perte de significativité dans la condition monosémique pour le groupe MA suggère que les mécanismes d'activation automatique sont altérés, même dans une tâche nécessitant peu de contrôle stratégique. La préservation de l'amorçage aux stades précoces de la MA a été rapportée comme dépendant fortement du type de mots et de liens utilisés (De Wit et al., 2021 ; Martins & Lloyd-Jones, 2006 ; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016a ; Verfaellie et al., 2000). Ici, l'utilisation de mots ambigus, bien qu'associés à une force d'association entre amorce et cible comparable à la condition monosémique, ne semble pas offrir les mêmes avantages de facilitation. Cela suggère que seule la condition monosémique permet encore un amorçage efficace. Par conséquent, les résultats du groupe MA ne soutiennent pas l'hypothèse d'un avantage lié à l'ambiguïté, attribuable à une richesse sémantique accrue des mots ambigus et semblent plutôt montrer que, dans le contexte de la MA, c'est un désavantage de l'ambiguïté qui est constaté (Rodd et al., 2002). La confrontation de ce résultat sur un échantillon plus large permettant d'écarter la possibilité d'une absence d'effet dû au manque de puissance statistique, permettrait de mettre cette possibilité à l'épreuve.

Notons également que le score MMSE du groupe MA (24.54 ± 2.46) indique un stade très précoce de la maladie. Dans ce cas, un certain maintien de l'activation sémantique aurait pu être attendu. A titre de comparaison, dans le TCL variant amnésique, une hyperactivation dans le pôle temporal droit et le gyrus fusiforme a été identifié et constitue un mécanisme compensatoire permettant de maintenir pendant un temps les performances lors de tâches sémantiques (Joubert et al., 2020 ; Pineault et al., 2018). Concernant l'effet de la MA sur le fonctionnement exécutif, les résultats des patients à la tâche de Stroop ne diffèrent pas significativement de ceux du groupe contrôle, ni du groupe dépressif, indiquant une préservation de la capacité d'inhibition d'une réponse activée. Toutefois, leurs performances sont significativement affectées dans les tâches de fluences pho-

nologiques (par rapport au groupe contrôle) et sémantiques (par rapport aux groupes contrôle et dépression).

Ces résultats aux tâches de fluence sont également incompatibles avec la possibilité d'une récupération sémantique préservée. Toutefois, la tâche de fluence dépasse la seule mesure de l'intégrité sémantique et fait appel à une combinaison complexe de récupération explicite, de contrôle stratégique et de flexibilité cognitive. Le maintien d'un effet de la condition monosémique dans la tâche de décision lexicale repose sur une activation implicite et rapide du réseau sémantique, souvent suffisante pour faciliter des réponses correctes, même en présence d'un déclin partiel de la diffusion de l'activation au sein du réseau sémantique (Balota & Chumbley, 1984). En revanche, les tâches de fluences nécessitent non seulement un accès efficace aux concepts, mais aussi une capacité à les organiser selon des critères spécifiques (phonologiques ou sémantiques). Cependant, des performances échouées aux fluences peuvent aussi refléter un déficit d'inhibition, ce qui pose à nouveau la différence entre divers niveaux d'inhibition selon la complexité de la tâche.

Une revue de littérature de 2004 a mis en évidence que, bien que la MA altère de manière significative les tâches nécessitant des processus d'inhibition contrôlée, telles que la tâche de Stroop, elle a relativement peu d'impact sur les tâches reposant sur une inhibition plus automatique, comme la tâche d'inhibition du retour (Amieva et al., 2004). L'inhibition de retour étant ce phénomène où la réponse à des stimuli est ralentie lorsqu'ils apparaissent à un endroit précédemment exploré (Amieva et al., 2004 ; Lupiáñez et al., 2006). Cela suggère que la distinction entre les mécanismes inhibiteurs automatiques, réflexifs et les mécanismes inhibiteurs contrôlés est cruciale pour comprendre l'intégrité des processus inhibiteurs dans la MA.

Les résultats des patients dans ces différentes tâches s'alignent sur le postulat d'une atteinte sémantique qui soit multifactorielle dans la MA. Alors que les mécanismes automatiques semblent moins fortement impactés au début du premier stade, les processus contrôlés et stratégiques, essentiels pour des tâches plus complexes, y sont plus nettement affectés. Ces observations soulignent l'importance de combiner des tâches mesurant des processus automatiques et explicites pour mieux cerner la nature des déficits sémantiques et leur ordre d'apparition (Moreaud et al., 2001 ; Rich et al., 2002 ; Rogers & Friedman, 2008).

Pour conclure cette première partie de discussion sur les effets du vieillissement, de la dépression et de la MA à son stade débutant sur les processus d'activation et

d'inhibition, l'hypothèse initiale était celle d'une distinction claire entre les comportements des patients dépressifs et ceux atteints de MA avec une altération plus marquée des processus d'inhibition dans la dépression, et un effet plus généralisé affectant toutes les conditions dans la MA.

Les résultats montrent que les effets de facilitation restent relativement présents dans le groupe MA, et que ceux-ci sont amplifiés dans le cas de la dépression. Ces données mettent en lumière l'interaction complexe entre activation sémantique et inhibition dans le cadre du vieillissement normal, de la dépression et de la MA au stade précoce. Cependant, les variations subtiles des temps de réponse soulignent les limites liées à la détection de ces effets, en particulier en l'absence d'échantillons de grande taille dans le cas présent.

5 Sélection et récupération contrôlée chez les adultes jeunes

Une version adaptée de la tâche d'association (Badre et al., 2005 ; Badre & Wagner, 2002 ; Hoffman et al., 2018 ; Moss et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 1998) a été utilisée pour mesurer la sélection et la récupération contrôlée chez septante-quatre adultes jeunes sans trouble psychiatrique ni neurologique. La demande de sélection a été manipulée en fonction de trois dimensions principales : le type d'association (sens global ou caractéristique spécifique, couleur ou taille), l'effet des distracteurs (sémantiquement liés ou non liés à l'indice), et le nombre de distracteurs (un ou trois).

La demande de récupération contrôlée a été manipulée en faisant varier la force d'association entre indice et cible dans la condition d'association sur le sens global. Celle-ci variait entre mot ambigu et sens dominant (ex. perception – sensation), à faible demande de récupération contrôlée, et entre mot ambigu et sens subordonné (ex. accès - poussée), à haute demande de récupération contrôlée.

Les résultats ne montrent pas d'alignement entre le taux de bonnes réponses et la rapidité de celles-ci. En ce qui concerne la précision, une séparation a été observée entre les conditions d'association sur le sens global et celles sur les caractéristiques. Les participants ont fourni davantage de bonnes associations lorsqu'elles reposaient sur une caractéristique commune, avec un avantage notable pour la couleur par rapport à la taille. Les temps de réponse, cependant, ne suivent pas la même répartition. Les participants ont répondu le plus rapidement pour associer

sur la couleur, ensuite pour les deux types d'association globale (sens dominant ou subordonné du mot ambigu), et enfin, les réponses les plus lentes ont concerné l'association basée sur la taille des concepts.

Dans les conditions d'association sur le sens global, la manipulation de la demande de récupération contrôlée n'a influencé ni les temps de réponse, ni leur précision. De plus, la présence d'un distracteur sémantique a impacté les deux niveaux de cette condition, mais sans effet d'interaction.

Pour les associations basées sur une caractéristique, les participants ont été plus lents et moins précis pour associer en fonction de la taille. Cette différence n'était pas attendue et pourrait ne pas s'expliquer uniquement selon l'influence de la demande de sélection. Une hypothèse possible est que l'association basée sur la taille nécessiterait une combinaison de sélection et de récupération contrôlée élevée, tandis que l'association sur la couleur requerrait une sélection et une faible demande de récupération contrôlée. Deux interprétations peuvent être envisagées.

La première, en cohérence avec la conception du réseau sémantique selon laquelle les liens entre les concepts sont basés sur leurs caractéristiques communes, suggère que la couleur pourrait être une caractéristique plus saillante que la taille (pour revue, voir de Barros Pereira et al., 2022). La seconde explication possible est que la couleur est probablement une caractéristique qui suscite un plus grand accord inter-individuel que la taille. Cette deuxième possibilité impliquerait une plus grande variabilité dans les conceptions pré-expérimentales à propos de la taille des éléments. Dans tous les cas, la recherche de l'information relative à la taille exigerait une demande de récupération contrôlée plus importante que pour la couleur.

De manière générale, les participants jeunes ont été plus précis lorsqu'ils associaient sur une caractéristique. Des analyses supplémentaires ont examiné l'effet prédictif des variables psycholinguistiques (concrétude, fréquence et imageabilité des indices et des cibles) sur les temps de réponse, indépendamment des conditions. Cette analyse révèle que la fréquence des indices et des cibles n'influence pas de la même manière les temps de réponse des adultes jeunes ou âgés. Cela pourrait refléter la différence de l'étendue et de la structure du réseau sémantique entre les adultes jeunes et âgés (Cosgrove et al., 2023; Kavé & Halamish, 2015; Verhaeghen, 2003).

6 Effets du vieillissement sur la sélection et la récupération contrôlée

Les résultats des cent-dix participants âgés montrent également des tendances différentes selon les analyses de la précision ou de la rapidité. Similairement aux participants jeunes, les personnes âgées ont été plus lentes et imprécises lorsqu'il s'agissait d'associer selon la caractéristique taille. Le constat de cet effet équivalent chez les participants âgés est en cohérence avec la possibilité que cela représente un effort accru de récupération contrôlée plus qu'une augmentation de la demande de sélection eu égard à l'invariabilité de ce processus vis-à-vis de l'âge (Hoffman, 2018; Wu & Hoffman, 2023).

Un effet d'interaction entre les groupes et le type d'association a montré que les personnes âgées étaient moins précises que les jeunes participants lorsqu'elles associaient sur la couleur, mais plus précises lorsqu'elles associaient sur le sens dominant, avec des effets moyens dans les deux cas. Ici, l'effet particulier du groupe sur la couleur montre bien l'effet du vieillissement sur la demande de sélection. Les personnes âgées ont démontré une grande capacité à atteindre un taux de précision élevé lorsqu'elles associaient des éléments en fonction du sens global, même dans le cas de significations subordonnées, bien qu'elles soient plus lentes par rapport aux jeunes. Ce résultat soutient l'idée selon laquelle, avec le temps, leur connaissance s'est continuellement élargie, aboutissant à une richesse lexicosémantique plus profonde et étendue (Cosgrove et al., 2023; Kavé & Halamish, 2015; Verhaeghen, 2003). Cependant, dans cette même condition, la présence d'un distracteur sémantique a davantage affecté les adultes âgés que les jeunes participants. Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse selon laquelle la récupération contrôlée reste stable avec le vieillissement (puisque la condition subordonnée n'est pas plus difficile pour eux), mais que les personnes âgées appliquent un traitement plus prudent de la tâche, favorisant la précision sur la rapidité (Stefaniak et al., 2010). Ces résultats suggèrent également une interaction entre l'interférence et la récupération contrôlée dans le vieillissement.

Ce résultat peut être interprété à travers le prisme de la distinction entre les composantes de l'inhibition, telles qu'identifiées par Friedman et Miyake (2004). Ces auteurs ont mis en évidence une différenciation processuelle entre la résistance à l'interférence proactive, l'inhibition des réponses activées et la résistance à l'interférence des distracteurs. La résistance à l'interférence proactive correspond à la capacité à ignorer des informations antérieures devenues non pertinentes pour

se concentrer sur des informations nouvelles et pertinentes. En ce sens, elle se rapproche conceptuellement de la notion de priming négatif (Hogge et al., 2008 ; Tipper, 1985a). L'inhibition des réponses activées (inhibition of prepotent responses) permet d'empêcher l'émission d'une réponse automatique ou dominante inappropriée dans un contexte donné. Elle correspond ici à l'inhibition cognitive mesurée dans la tâche de décision lexicale. Enfin, la résistance à l'interférence des distracteurs désigne la capacité à ignorer des stimuli ou informations non pertinentes présentes dans l'environnement immédiat. Cette gestion de l'interférence repose sur une suppression rétroactive d'un distracteur entièrement traité (Neill et al., 1995), impliquant un processus d'inhibition active (Catena et al., 2002).

Lors de la tâche de décision lexicale, les résultats avaient montré que l'inhibition de réponses activées n'était pas affectée par le vieillissement. L'effet d'interaction constaté ici entre la condition de haute demande de récupération contrôlée et la présence de distracteurs sémantiques pourrait s'expliquer par un effet du vieillissement sur la résistance à l'interférence des distracteurs. Cette atteinte différentielle du vieillissement sur les composantes de l'inhibition a déjà été proposée par Hogge et al. (2008).

7 Effets de la dépression et de la maladie d'Alzheimer sur la sélection et la récupération contrôlée

Comparativement aux participants du groupe contrôle, les vingt-neuf personnes souffrant de dépression ont répondu plus lentement pour l'ensemble de la tâche. Ce ralentissement ne s'est pas toujours traduit par des erreurs, mais il reflète l'impact accru de la dépression sur des exigences élevées en matière de récupération contrôlée et de sélection, en cohérence avec la nature exécutive de ces processus.

Cette affirmation doit être modérée par les résultats aux prétests qui montrent que le groupe dépressif a obtenu de moins bonnes performances que le groupe contrôle au Camel and Cactus Test, pourtant considéré comme un test sémantique relativement indépendant des fonctions exécutives. Cependant, ce test nécessite une gestion des interférences, car les cibles sont présentées parmi des distracteurs. Aussi, dans la lignée des résultats de la méta-analyse de Henry et Crawford (2004), les résultats montrent ici que le groupe de patients dépressifs réussit moins bien les tâches de fluence que le groupe contrôle, et ce tant en condition sémantique que phonologique, ce qui ne soutient pas non plus l'hypothèse

d'un traitement sémantique épargné par la dépression.

Les quarante patients atteints de MA ont répondu plus lentement et avec moins de précision que les participants du groupe contrôle, mais ne semblaient pas plus impactés que les individus du groupe dépression, dont les résultats sont sensiblement similaires.

Par rapport aux groupes contrôle et MA, les patients souffrant de dépression ont obtenu les performances les plus faibles lorsqu'il s'agissait d'associer des mots ambigus sur la base de leur sens global. Toutefois, dans cette condition, la présence d'un distracteur sémantique n'a pas eu d'effet notable sur leurs résultats. Ce schéma suggère que le traitement sémantique reste préservé dans la dépression lorsque les exigences exécutives sont faibles, mais qu'il est altéré lorsque ces exigences augmentent. Cette vulnérabilité pourrait s'expliquer par l'impact de la dépression sur la motivation, le contrôle cognitif et la prise de décision (Grahek et al., 2019), bien que ces facteurs ne suffisent pas à rendre entièrement compte des résultats observés.

Cet effet sur le contrôle cognitif et la prise de décision est un postulat lié à l'implication des fonctions exécutives (Grahek et al., 2019; Hird et al., 2023). La dépression est associée à des perturbations de la transmission dopaminergique qui affecte les fonctions du cortex préfrontal, et cela entraîne une diminution de la motivation et de l'effort cognitif qui impacte les performances lors de tâches exigeantes sur le plan exécutif (Hird et al., 2023). Cependant, l'association sur le sens dominant d'un mot ambigu, en l'absence de distracteur, est la condition la moins exécutive de la tâche. Les moins bonnes performances des patients souffrant de dépression dans cette condition ne peuvent dès lors pas être imputées à l'effet de la dépression sur le fonctionnement exécutif.

Ce constat est intéressant et peut être rapproché d'une autre observation selon laquelle la manipulation de la récupération contrôlée n'a pas révélé d'effet de condition sur les résultats des patients atteints de MA. Globalement, ces derniers se sont montrés plus performants que les patients dépressifs lorsqu'il s'agissait d'associer un mot ambigu à un sens global, y compris dans la condition où le mot ambigu était utilisé dans son sens subordonné. Dans ce contexte, la présence de distracteurs ne les a pas affectés. Ces résultats soulèvent plusieurs points de réflexion. Premièrement, l'association d'un mot ambigu à son synonyme, en l'absence de phrase contextuelle, semble moins dépendante des structures cérébrales initialement affectées par la MA. Deuxièmement, selon la conception de la tâche, l'association basée sur le sens subordonné implique une demande plus

importante de récupération contrôlée, un processus soutenu par le cortex préfrontal ventrolatéral (Badre et al., 2005 ; Bunge et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 1997 ; Wagner et al., 2001). Déjà dans le TCL, des études d'imagerie fonctionnelle ont montré que, lors de tâches d'encodage intentionnel de listes de mots, les patients présentent une suractivation du cortex préfrontal ventrolatéral gauche (Bejanin et al., 2010). Cette suractivation fait partie des mécanismes compensatoires visant à pallier les déficits dans d'autres régions impliquées dans la mémoire et pourrait, ici, justifier le taux de bonnes réponses des patients du groupe MA dans la condition d'association sur sens global. Naturellement, la comparaison doit être considérée avec prudence puisque le groupe est composé de patients au stade débutant de la MA et non de patients TCL. Cependant, cela doit aussi être considéré au regard des hauts niveaux de MMSE élevés de ce groupe.

L'effet de la demande de sélection a eu un impact particulièrement marqué sur les résultats des groupes de patients, tant dans le groupe MA que Dépression, lorsque l'association était à réaliser sur base d'une caractéristique. Ces participants ont réalisé significativement plus d'erreurs lorsque l'exercice d'association devait être réalisé sur base des caractéristiques par rapport au groupe Contrôle, mais l'effet était incrémenté par la présence de distracteurs sémantiques. Par ailleurs, les deux groupes (MA et Dépression) ont été significativement impactés par la présence d'un distracteur lorsqu'il s'agissait d'associer selon une caractéristique, avec un effet d'autant plus marqué lorsque l'association était à réaliser sur la couleur. Ces résultats peuvent être considérés au regard des processus sous-jacents au traitement des caractéristiques perceptives, dans ce cas la représentation visuelle. Burke et al. (2018) exposent le rôle central du cortex périrhinal dans la reconnaissance des objets et la discrimination des stimuli similaires. Dans leur recherche, ils décrivent deux réseaux distincts impliqués dans cette discrimination ; un réseau détaillé qui permet de distinguer les caractéristiques similaires, et un réseau global impliqué dans la compréhension globale d'une représentation, au détriment de détails plus précis. Le réseau détaillé repose sur le cortex périrhinal, le cortex entorhinal et l'hippocampe. Dans leur revue de la littérature, Burke et al. (2018) rapportent comment le vieillissement affecte le fonctionnement de ce complexe cortical, ce qui a pour conséquence que les personnes âgées ont plus de mal à juger des différences perceptuelles subtiles et se reposent davantage sur le réseau global. Par ailleurs, le stade débutant de la MA affecte également ces régions et par conséquent, le réseau détaillé.

Dans la MA, l'activation sémantique est affectée, mais cela ne se manifesterait,

lors du stade débutant, que dans les tâches impliquant une plus grande complexité cognitive (De Wit et al., 2021 ; Joubert et al., 2020 ; Martins & Lloyd-Jones, 2006 ; Pineault et al., 2018 ; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016b ; Verfaellie et al., 2000). La couleur pourrait être envisagée comme une caractéristique plus saillante, jouant un rôle prédominant dans l'organisation conceptuelle (pour revue, voir de Barros Pereira et al., 2022), et sa récupération représenterait alors une tâche moins complexe. Cette saillance relative pourrait expliquer une meilleure préservation des informations liées à la couleur, même en présence d'une activation sémantique altérée. La seconde hypothèse serait un effet plus marqué de la demande de sélection dans la MA. Cependant, les deux processus ne peuvent être distingués sur base des présents résultats et devraient faire l'objet d'une recherche impliquant différents niveaux de combinaison pour identifier la gradation entre déficit de récupération contrôlée et déficit de sélection lors d'un exercice d'association sur base des caractéristiques.

Conclusion

En conclusion de ce premier volet de thèse, les différentes analyses ont mis en lumière des effets du vieillissement sain, de la dépression chez les personnes âgées et de la MA à son stade débutant sur plusieurs sous-processus du traitement sémantique.

Les résultats d'une tâche de décision lexicale avec amorçage révèlent comment ces conditions influencent le processus d'activation interactive (activation-inhibition) dans un contexte de traitement automatique et peu complexe. Le différentiel entre les groupes a cependant conduit à une réévaluation du cadre théorique dans lequel ils s'inscrivent. L'hypothèse initiale reposait sur le modèle d'accès réordonné (reordered access model) (Duffy et al., 1988 ; Rodd et al., 2002 ; Rodd, 2020 ; Simpson & Burgess, 1985), qui postule une activation interactive des différents sens d'un mot ambigu. Selon ce modèle, lorsqu'un mot ambigu est présenté (ex. accès), ses deux sens sont activés, mais de manière asymétrique : le sens dominant (l'accès à une pièce) bénéficie d'une activation plus forte et prolongée, tandis que le sens subordonné (un accès de colère) est activé plus faiblement et de façon transitoire. En l'absence de contexte préalable, accéder au sens subordonné nécessite alors une inhibition du sens dominant, plus fortement activé, pour limiter son influence et permettre un traitement efficace du sens moins fréquent (Duffy et al., 1988 ; Rodd et al., 2002 ; Rodd, 2020 ; Simpson & Burgess, 1985).

Si ce modèle rend bien compte des résultats obtenus chez les jeunes et les adultes âgés, il devient incohérent au regard des performances du groupe de patients souffrant de dépression. L'intégration des résultats des quatre groupes conduit plutôt à privilégier une approche fondée sur le modèle d'accès exhaustif (Schvaneveldt et al., 1976), enrichi d'un mécanisme d'inhibition initiale et automatique du sens subordonné. Contrairement au modèle d'accès réordonné, le modèle d'accès exhaustif postule que tous les sens d'un mot ambigu sont activés simultanément, sans modulation par leur fréquence d'usage. Pris isolément, ce principe ne suffit cependant pas à expliquer les différences observées entre jeunes adultes, adultes âgés et patients dépressifs.

Pour rendre compte de ces résultats, il est nécessaire de supposer qu'une inhibition initiale du sens subordonné, couplée à l'activation exhaustive, facilite l'accès rapide au sens dominant en l'absence de contexte. Dans cette perspective, un déficit d'inhibition, caractéristique de la dépression, pourrait expliquer l'activation persistante du sens subordonné. Si ce dernier n'est pas inhibé dès le départ, il pourrait diffuser son activation de manière comparable au sens dominant, entraînant ainsi un traitement atypique des mots ambigus. Un modèle d'accès exhaustif

incluant une inhibition initiale du sens subordonné permettrait ainsi d'expliquer de manière cohérente l'effet du déficit d'inhibition sur les performances des patients dépressifs tout en restant cohérent avec les résultats des participants jeunes et âgés. À noter que le groupe dépressif ne présente pas de déficit d'inhibition dans le test de Stroop, mais affiche des performances significativement altérées dans les exercices de fluence verbale. Ces résultats révèlent une influence complexe de la dépression sur le fonctionnement exécutif, suggérant des mécanismes sous-jacents distincts qui méritent une exploration approfondie.

Contrairement aux adultes âgés, les patients dépressifs montrent une altération spécifique du traitement sémantique dans des conditions de forte demande exécutive. Alors que le vieillissement semble principalement affecter la résistance à l'interférence des distracteurs (Hogge et al., 2008), la dépression altère également l'inhibition proactive des réponses activées (Friedman & Miyake, 2004). Une proposition d'interprétation est que ce déficit d'inhibition proactive perturbe le contrôle cognitif nécessaire à la sélection efficace d'une caractéristique commune à deux concepts, entraînant une diffusion excessive de l'activation sémantique et, par effet de rebond, une moindre efficacité de la récupération contrôlée en contexte d'ambiguïté sémantique (Catena et al., 2002; Neill et al., 1995). Les effets du vieillissement, de la dépression et de la MA sur le processus de sélection doivent être envisagés sous deux angles, car deux types distincts de sélection ont été étudiés soit la sélection d'une caractéristique et la sélection d'un item parmi des distracteurs. Ces processus impliquent des formes d'inhibition différentes.

La sélection d'une caractéristique (inhibition automatique d'éléments sémantiques activés) décline progressivement sous l'effet du vieillissement, est davantage altérée par la dépression et encore plus sévèrement atteinte par la MA. Par exemple, choisir que l'abeille est jaune plutôt que le fait qu'elle est un insecte repose sur cette inhibition automatique. Bien que les résultats des participants dépressifs soient conformes aux attentes, le contraste observé chez les patients MA, entre une forte altération de cette capacité et une préservation relative de l'inhibition interactive (dans la tâche de décision lexicale), soulève des questions sur la distinction entre ces deux formes d'inhibition et méritera dans le futur une analyse plus approfondie.

La sélection d'un item parmi des distracteurs (gestion de l'interférence) semble être affectée de manière similaire par la dépression et la MA, avec des réponses plus lentes et moins précises que celles des contrôles. Toutefois, lorsque cette gestion des interférences est combinée à la sélection d'une caractéristique, les

déficits sont particulièrement marqués chez les patients MA. Enfin, concernant la récupération contrôlée, les résultats confirment qu'elle n'est pas affectée par le vieillissement (Hoffman, 2018). Les adultes âgés se montrent même plus précis (bien que plus lents) que les jeunes lorsqu'ils doivent récupérer le sens global d'un mot ambigu, qu'il soit dominant ou subordonné. Les patients MA, bien que considérablement ralentis, obtiennent une précision presque équivalente à celle des adultes âgés dans ces conditions. En revanche, chez les participants dépressifs, la récupération contrôlée est significativement modifiée puisqu'ils répondent plus rapidement que les patients MA, mais avec une moindre précision, suggérant une difficulté accrue à contrôler l'accès aux différentes significations.

Deuxième partie

La symptomatologie dépressive comparée entre maladie d'Alzheimer et dépression

Partie théorique

Chapitre 7 : La dépression face au vieillissement, avec ou sans contexte neurodégénératif

7.1 Description du trouble dépressif majeur

«Je n'arrive pas à lire ou à me concentrer plus de quelques secondes. La gravité semble avoir triplé son effet sur moi. Cela me demande tellement d'effort de pouvoir juste lever le bras ou faire un pas (...) J'essaie d'aller à mon groupe de méditation. (...) J'essaie d'écouter ou de participer à la conversation, mais j'arrive à peine à suivre. Je n'arrive même plus à faire semblant. (...) Cela représente un effort monumental ne serait-ce que de bouger mes lèvres pour esquisser un sourire. (...) Je retourne à la maison en pleurant. Des larmes qui n'ont pas de sens et dont dieu seul sait pourquoi elles arrivent.»

(Hammen, 1997, chapitre 1, page 1)

Ce témoignage est celui d'une personne en souffrance rapporté par Hammen (1997) dans son ouvrage de psychologie clinique dédié à la dépression. À travers ces quelques lignes, nous rencontrons une personne qui ressent des symptômes physiques (impression que l'effet de la gravité est plus important), affectifs (des larmes), comportementaux (je n'arrive même plus à faire semblant) et cognitifs (je n'arrive pas à me concentrer). Cette expérience est typique de la dépression, ou trouble dépressif majeur, terme qui désigne une pathologie complexe se traduisant par des manifestations de différents ordres et qui varient d'un individu à l'autre. Repris dans le DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013), qui définit les critères et les conditions de diagnostic de ce trouble de l'humeur, la dépression a touché, en 2019, environ 280 millions de personnes, soit 5 % de

l'ensemble des adultes au niveau mondial (Organisation mondiale de la santé, rapport 2023). Bien que notre propos soit ici centré sur le trouble dépressif majeur, il est important de noter que le DSM 5 inclut d'autres entités diagnostiques dans la section dédiée aux troubles de l'humeur, telles que les dépressions bipolaires, hypochondriaques, hostiles, conatives, anxieuses ou mélancoliques, ainsi que les troubles dysthymiques. Dans le présent manuscrit, l'utilisation du terme dépression désigne la situation dépressive majeure unipolaire ; les appellations « dépression », « dépression majeure » et « épisode dépressif majeur » seront utilisées de manière indistinguée.

Chez la personne adulte, le diagnostic de dépression est réalisé par un professionnel de la santé (médecin généraliste, neurologue, psychiatre) à l'aide d'entretiens (structurés ou semi-structurés) ou par la complétion d'une échelle (auto- ou hétéro-évaluée) qui explore la présence de symptômes dépressifs. Selon le DSM 5, pour poser un diagnostic de dépression, l'individu doit rapporter cinq parmi neuf symptômes dépressifs qui composent le tableau clinique de la dépression (repris dans l'encadré 1, page 216), dont au moins l'un des deux symptômes primaires que sont l'humeur dépressive et l'anhédonie.

Le symptôme principal de dysphorie, ou humeur dépressive (1) se caractérise par la présence d'une tristesse suffisamment sévère ou persistante pour perturber le fonctionnement quotidien de l'individu. Elle est interrogée par les items évoquant non seulement la tristesse mais aussi ses marqueurs (ex. pleurs), les sensations qui l'accompagnent (ex. sentiment de vide, désespoir) ou encore la notion de pessimisme qui peut traiter d'une vision pessimiste du monde, de l'avenir ou de soi-même (Fried et al., 2022).

Le symptôme principal d'anhédonie (2) caractérise la diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir chez l'individu. La recherche de ce symptôme se fait via des questions sur l'absence de plaisir (que ce soit le fait de le ressentir, ou le fait de le chercher) et d'intérêt (et de motivation), pour les autres ou les activités. Cela peut parfois prendre des formes moins directes avec, par exemple, la phrase « je préfère rester dans ma chambre plutôt que de participer à des activités » que l'on retrouve parmi les questions de la Geriatric Depression Scale (Yesavage, 1988).

Au-delà de ces deux notions, sept symptômes secondaires sont recherchés pour identifier un profil de dépression majeure. Ceux-ci sont la perte ou le gain significatif de poids (3), détectés soit grâce à des questions directes (items : gain ou perte de poids) soit par des questions concernant les changements des habitudes alimentaires (items : plus / moins d'appétit) ; le symptôme d'insomnie ou d'hy-

persomnie (4) qui est classiquement investigué dans les échelles par des questions concernant des changements dans les habitudes de sommeil et le symptôme d'agitation ou de ralentissement psychomoteur (5). Le symptôme de fatigue et de perte d'énergie (6) est recherché par des items qui concernent les notions de fatigue, de perte d'énergie, d'effort, ou de variation d'énergie pendant la journée. Le symptôme du sentiment de dévalorisation ou de culpabilité (7) est interrogé avec des items sur la culpabilité, ou le sentiment d'inutilité, mais peut aussi être exploré avec des items de critique sur soi-même, de sentiment d'échecs passés ou présents, ou d'impression d'être (ou de devoir être) puni. Le symptôme d'inquiétude cognitive (8) intitulé diminution de l'aptitude à penser et se concentrer, est traité avec des items sur la capacité à se concentrer, à penser ou à prendre des décisions. Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, cet item est l'un des éléments pivots lors de la caractérisation d'une dépression dans le vieillissement. Enfin, le dernier symptôme secondaire est celui des pensées de mort (9) qui est généralement interrogé dans les échelles de dépistage avec des items sur la présence d'idées suicidaires ou de pensées morbides.

Critères du DSM 5 pour un Trouble dépressif majeur soit épisode unique c.296, soit épisodes récurrents c.300.4

A. Présence d'au moins cinq des symptômes suivants pendant une même période de deux semaines, représentant un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

1. Humeur dépressive la majeure partie de la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. se sent triste, vide, désespéré) ou observée par les autres (ex. pleure facilement).

2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir (Anhédonie) pour toutes ou presque toutes les activités la majeure partie de la journée, presque tous les jours.

3. Perte ou gain significatif de poids en l'absence de régime (ex. modification du poids corporel excédant 5 % en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (observables par autrui).

6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7. Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peuvent être délirants) presque tous les jours (autres que de se reprocher ou culpabiliser d'être malade).

8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer, ou indécision, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9. Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une autre affection médicale.

Remarques additionnelles :

Les critères A-C représentent un épisode dépressif majeur. Les réponses de deuil peuvent ressembler à un épisode dépressif majeur, mais doivent être évaluées soigneusement pour distinguer un deuil normal d'un trouble dépressif majeur.

Exclusion :

L'épisode n'est pas mieux expliqué par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque (sauf si ces épisodes sont induits par des substances ou attribuables aux effets physiologiques directs d'une autre condition médicale).

Diagnostiquer la dépression est un exercice particulièrement complexe. Hasler et al. (2004) soutiennent l'idée selon laquelle la dépression est un ensemble de troubles divers, dont les critères diagnostiques peuvent s'appliquer à des individus dont l'état résulte de causes sous-jacentes différentes ou de différents mécanismes physiopathologiques. En outre, malgré l'existence de symptômes diagnostiques définis dans le DSM 5, devenu le référentiel commun, l'approche pour explorer ces symptômes est très variable. Des réalités cliniques différentes peuvent ainsi être classées sous la même appellation (Dalglish et al., 2020). Dans un article critique, Fried et al. (2022) montrent qu'en analysant sept échelles couramment utilisées pour diagnostiquer la dépression, il est possible d'identifier 52 symptômes (voir figure 7.1, page 218) qui ne peuvent pas tous être rattachés aux neuf symptômes du DSM-5. Ils montrent également que 40 % de ces symptômes ne se retrouvent que dans l'une des sept échelles utilisées, et que seuls 12 % d'entre eux se retrouvent dans toutes (pour revue Fried et al., 2022).

En classant les 52 éléments identifiés par Fried et al. (2022) il est en partie possible de se rattacher aux symptômes du DSM 5, à savoir l'humeur dépressive (1)

(tristesse, chagrin, pleurs, pessimisme), l'anhédonie (2) (perte d'intérêt, perte de plaisir, incapacité à ressentir, se sentir bien, se sentir heureux, se sentir nécessaire, la vie est remplie), la diminution/augmentation de l'appétit (3) (diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit, perte de poids, prise de poids), les troubles du sommeil (4) (insomnies de début, milieu et fin de nuit, hypersomnie), les changements psychomoteurs (5) (ralentissement, agitation), la fatigue et perte d'énergie (6) (fatigue, perte d'énergie, effort, variation diurne), le sentiment de dévalorisation ou de culpabilité (7) (culpabilité, sentiment de ne pas valoir grand-chose, dégoût de soi, autocritique, échecs passés, punition, les gens sont hostiles, les gens ne m'aiment pas, se sentir mal à l'aise), la diminution de l'aptitude à penser ou se concentrer (8) (concentration, indécision) et les pensées de mort (9) (idées suicidaires). Cependant, le reste des items identifiés sont plus difficilement associables et correspondent plutôt à des traits comorbides de la dépression (anxiété, panique, irritabilité, réactivité de l'humeur, libido, douleurs, excitation nerveuse, troubles gastro-intestinaux, sensibilité interpersonnelle, paralysie, solitude, diminution de la parole, tension intérieure, hypocondrie et perte de discernement). En résumé, bien que le DSM 5 fournisse un cadre commun pour diagnostiquer la dépression, il existe une grande variabilité dans l'identification et l'évaluation des symptômes, et les outils diagnostiques actuels peuvent ne pas couvrir toute la diversité des manifestations dépressives, ce qui en complique le diagnostic précis et complet.

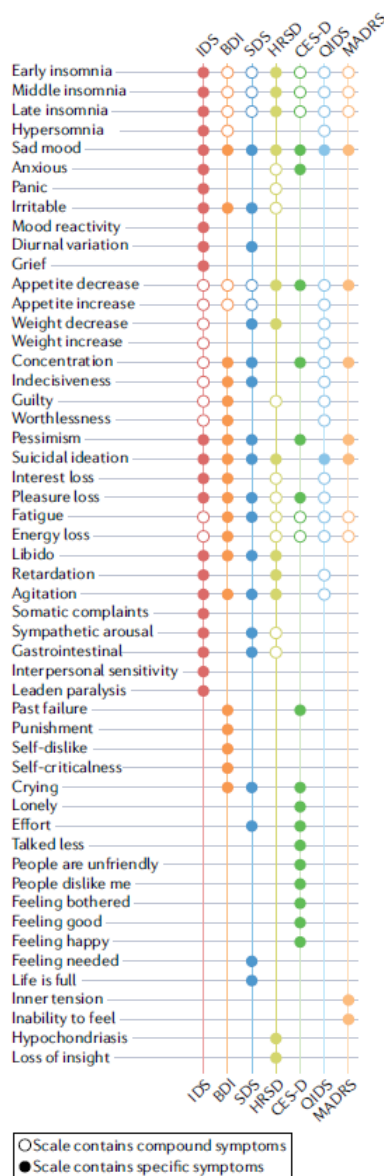


Figure 7.1 – Cooccurrence de 52 symptômes dépressifs au travers de 7 échelles d'évaluation de la dépression (Fried et al., 2022)

Note : BDI, Beck Depression Inventory (Beck et al., 1996) ; CES-D, Centre of Epidemiological Studies Depression Scale (Eaton et al., 2004) ; HRSD, Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1986) ; IDS, Inventory of Depressive Symptoms (Rush et al., 1996) ; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Svanborg & Åsberg, 2001) ; QIDS, Quick Inventory of Depressive Symptoms (Rush et al., 2003) ; SDS, Zung Self-Rating Depression Scale (Zung et al., 1965).

7.2 La dépression face au vieillissement

Selon des chiffres de 2005, la prévalence de la dépression augmente avec le vieillissement, atteignant un pic de 10 à 20% chez les personnes âgées de 60 à 65 ans (Kessler et al., 2005). Pour simplifier le manuscrit, l'acronyme anglais LLD est utilisé (Late Life Depression – dépression dans la partie tardive de la vie) pour évoquer la dépression des personnes de plus de 60 ans. Lorsque la dépression est rencontrée dans le contexte de vieillissement, les patients sont plus vulnérables à ses conséquences délétères, avec un risque pour le diagnostic vital, menacé par la détérioration rapide de l'état général et un important taux de récurrence et de suicides réussis (Kessler et al., 2005). Le diagnostic est crucial car la prise en charge du premier épisode, généralement moins sévère que les suivants (Kessing, 2008), permet de réduire ce taux de récurrence (Sim et al., 2016).

Les particularités de la LLD ont suscité l'intérêt des chercheurs depuis plusieurs décennies. Déjà en 1985, Fogel et Fretwell faisait état d'un « Depletion syndrom » (Fogel & Fretwell, 1985; Gallo et al., 1997) qu'ils décrivaient comme une dépression touchant les personnes âgées mais se présentant sans (ou avec peu) de tristesse ou de dysphorie (un état émotionnel plus général de malaise et de désagrément qui inclut la tristesse). L'absence du symptôme principal de dysphorie dans le tableau clinique de la LLD sera rapporté et confirmé par d'autres auteurs (Balsamo et al., 2018) et contraste avec le fait que le second symptôme principal, l'anhédonie, y est quant à lui prépondérant (Alexopoulos, 2005; Alexopoulos, 2019; Elderkin-Thompson et al., 2006). L'anhédonie est caractérisée par la perte de plaisir ou de la capacité à éprouver du plaisir dans des activités généralement agréables. En 1991, Le National Institutes of Health publie les résultats d'une Conférence de Consensus (National Institutes of Health, Office of Medical Applications of Research, 1991) confirmant que la dysphorie n'est pas l'un des symptômes principaux de la LLD. Entre-temps, les travaux de Yesavage et al. (1988) posaient également les jalons pour la recherche de singularités diagnostiques dues à l'âge.

La présence d'anxiété est également associée à la LLD. Déjà le syndrome de déplétion de 1985 comptait l'anxiété parmi ses traits caractéristiques (Gallo et al., 1997). Lorsque l'anxiété se manifeste en même temps que la LLD, elle est surtout matinale (Gallo et al., 1997) et est prédictive d'une moins bonne réponse du patient au traitement pharmacologique de la dépression (Balsamo et al., 2018). Enfin, les personnes âgées dépressives présentent souvent une diminution d'énergie, des troubles cognitifs et un sentiment de culpabilité (Balsamo et al., 2018).

Malgré tout, il n'existe pas actuellement de critères diagnostiques pour la dépression chez les personnes âgées. Ceux-ci sont diagnostiqués selon le même référentiel DSM 5 utilisé pour les adultes plus jeunes, malgré l'accord dans la littérature sur son inadaptation au contexte du vieillissement (Alexopoulos, 2019 ; Balsamo et al., 2018 ; Sibille et al., 2019 ; Yesavage, 1988). Si les difficultés du diagnostic chez les adultes ont été mentionnées précédemment, celles-ci sont encore accentuées dans le contexte du vieillissement. Cela est dû non seulement aux raisons déjà évoquées, mais aussi à la nature même du vieillissement physiologique humain, caractérisé notamment par un ralentissement de l'activité, une diminution de la réserve d'énergie et des ressentis somatiques qui pourraient être interprétés comme symptômes dépressifs chez des adultes plus jeunes. Il existera par conséquent de nombreux cas dans lesquels des plaintes somatiques liées au sommeil ou à l'appétit, la sensation d'un manque d'énergie ou encore, à un certain degré, le désinvestissement des activités ou le ralentissement psychomoteur ne seront pas à considérer comme signes d'une pathologie. Cependant, cela serait un risque que d'écarter, ou de mettre trop rapidement en exergue, des traits diagnostiques du tableau de dépression dans le vieillissement. En effet, selon le type de vieillissement, l'apparition de ces traits, de manière différentielle par rapport à un fonctionnement récent, doit tout de même retenir l'attention des cliniciens, mais en ne se limitant pas au constat du nombre de symptômes pour se concentrer en revanche sur l'intensité de leur expression (Balsamo et al., 2018). Au vu des particularités mentionnées dans les paragraphes précédents, la question des critères diagnostiques concerne également le choix des outils utilisés. Balsamo et al. (2018) soulignent que le BDI II (Beck et al., 1996) ne permet pas de distinguer les traits anxieux des traits dépressifs, bien que l'anxiété soit une caractéristique de cette situation pathologique dans le vieillissement. De même, la CES-D (Eaton et al., 2004 ; Radloff, 1977) accorde une importance prépondérante aux plaintes somatiques et inclut plusieurs items (valeur accordée à la vie, espoirs pour le futur ou intentions suicidaires) qui sont délicats en termes d'interprétation. Ces échelles ne prennent pas non plus en compte les préoccupations, ni le déficit, cognitifs. En réponse à ces difficultés, la GDS (Yesavage, 1988) a été spécifiquement conçue dans le but de diagnostiquer la LLD. Elle est adaptée au contexte gériatrique de plusieurs manières. Tout d'abord, elle réévalue les symptômes dépressifs dans ce contexte, en mettant davantage l'accent sur les préoccupations cognitives. Grâce à un mode de réponses dichotomisé et centré sur les ressentis des dernières semaines (Balsamo et al., 2018), elle permet de mesurer les changements par rapport à un fonctionnement antérieur et non simplement le ressenti général lié au vieillissement.

En conclusion, le diagnostic de la LLD nécessite une attention particulière aux symptômes spécifiques et à leur intensité, car la plupart des outils diagnostiques actuels peuvent ne pas être entièrement adaptés à cette population et l'utilisation d'échelles conçues pour le contexte gériatrique est préférable.

7.3 Revue de littérature

Cette section présente une revue systématique de la littérature sur la LLD. Elle explore les différentes formes de LLD, qu'elles se manifestent dans un contexte neurodégénératif ou non, en mettant particulièrement l'accent sur la MA. En dehors du contexte neurodégénératif, plusieurs syndromes de LLD sont identifiés, et les diverses hypothèses pathogéniques la liant au contexte neurodégénératif sont également discutées. La revue examine également ses liens potentiels avec l'incidence de la MA, ainsi que l'impact des symptômes dépressifs sur la conversion du TCL en MA. En conclusion, cette revue offre des perspectives supplémentaires sur la complexité du diagnostic de la LLD, exacerbée par sa comorbidité fréquente avec la MA.

Invernizzi, S., Simoes Loureiro, I., Kandana Arachchige, K. G., & Lefebvre, L. (2022). Late-life depression, cognitive impairment, and relationship with Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 50(5), 414-424.

Late-Life Depression, Cognitive Impairment, and Relationship with Alzheimer's Disease

Sandra Invernizzi Isabelle Simoes Loureiro Kendra G. Kandana Arachchige
Laurent Lefebvre

Department of Cognitive Psychology and Neuropsychology, University of Mons, Mons, Belgium

Keywords

Depression · Elderly · Cognition · Dementia · Comorbidity

Abstract

This narrative review aimed to explore the existing knowledge in order to examine the multiple forms of late-life depression (LLD) within a non-neurodegenerative or a neurodegenerative context, in particular Alzheimer's disease (AD). This review will first provide information about different pathogenic hypotheses proposed to describe LLD when it is not linked to a neurodegenerative context. Within the presentation of these syndromes, the literature reports thymic and cognitive specific features and highlights a common preponderance of cognitive impairment, and particularly executive. This review will also report data from research works that have addressed the role of depressive symptoms (DSs) in incidence of AD and mild cognitive impairment (MCI) conversion to AD. These findings support the claim that the relationship between DS (or LLD) and the cognitive decline encountered in AD can be of 2 types: (1) risk factor or (2) prodrome. They also support the hypothesis that the effect of DS on the incidence of AD can be identified between specific characteristics of these symptoms such as a very first apparition late in life, an increasing severity of DS, and a poor

response to medical treatment. Finally, longitudinal and cross-sectional research will be presented, aiming to identify the predictive value of DS (or LLD) on AD incidence and/or conversion of MCI (and specifically amnesic MCI). This final section shows that specific features of LLD, such as being of early- or late-onset, can be considered as indices of AD incidence.

© 2021 S. Karger AG, Basel

Introduction

The prevalence of depression increases from 5 to 10–20% when it occurs in the ageing population (from 60 to 65 years old) [1]. In addition, elderly individuals are more vulnerable to the damaging effects of depression [2, 3], threatening their vital diagnosis due to the rapid deterioration of their general health, the substantial recurrence rate [4], and the number of successful suicides [5]. The recurrence rate can be reduced by making a diagnosis from the first episode, less severe than the subsequent ones [6], and by adequately managing it [7]. The diagnosis model based on younger adults' criteria has now been demonstrated to be inappropriate in the ageing context [8, 9]. Moreover, several hypotheses of late-life depres-

sion (LLD) vary in their pathogenic origin and their clinical (thymic and cognitive) profile. In addition, their frequent comorbidity with dementia [10] and in particular with early stage of Alzheimer's disease (AD) [11] increases the complexity of the diagnosis. It is therefore critical to distinguish between a LLD including cognitive disorders and early AD accompanied by thymic symptoms. In LLD, the treatment of thymic symptoms is associated either with an improvement (in 42 [12] to 45% [13] of cases) of the cognitive deficit or with a persistence of the cognitive deficit without an increment [14]. In AD, thymic symptoms are expected to disappear on their own with the progression of the disease [11], while the cognitive symptoms will irreversibly increase [15]. Given the similarity of the thymic symptomatology, the cognitive criteria inherent to each situation represent a key issue in geriatric neuropsychology research.

Definition of LLD

Amongst the important varieties of LLD situations (i.e., bipolar, hypochondriac, hostile, conative, anxious, or melancholic) [16], this article focuses on unipolar depression whose cognitive expression may lead to diagnostic ambiguity with AD. Because the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM 5) [17] does not provide a specific diagnosis for LLD (after 60 years of age), the criteria for major depressive episodes (MDEs) (code 296) or recurrent depressive disorders (code 300.4) are used. The diagnosis of MDE requires at least 5 depressive symptoms (DS) amongst depressed mood, anhedonia, weight changes (excessive gain or loss), sleep disturbances (hypo- or hypersomnia), psychomotor rhythm disorders (restlessness or slowing down), feelings of tiredness, negative feelings about the self (guilt and worthlessness), concentration disturbances, or recurrent morbid thoughts (thoughts of doom or death) [17]. These depressive features are also encountered in the geriatric context but the symptomatologic profiles will be influenced by age, making the outlined diagnostic model unsuitable in many cases after 60 years of age [16]. A depletion syndrome was proposed in the 1980s, characterized by symptoms of hopelessness, loss of appetite, loss of interest, and thoughts of death. Later, Yesavage [8] suggested that the specificities of MDE diagnosis in the elderly would not be characterized by specific symptoms but rather by their aetiology, intensity, and the way they affect daily life activities. The diagnostic approach for the elderly therefore relies on a cautious use of the DS termi-

nology for age-related physical and psychologic characteristics that are not necessarily indicative of a depressive state. Indeed, when encountered in elderly, the symptomatic features of depression among younger adults (such as decreased appetite and energy, altered sleep patterns, a loss of interest in activities, somatic complaints, or psychomotor slowing) may be due to ageing and not symptomatic of any disease. But, in contrast, these traits cannot be excluded from the diagnostic picture of depression in the elderly, as not all situations of ageing are necessarily associated with all of these traits. To address this difficulty, some authors suggest the use of the DSM 5 diagnostic criteria, even for the elderly, not by measuring the number of symptoms but by assessing the intensity of their expression. Nevertheless, symptoms like anhedonia, lack of energy, feelings of guilt, and suicidal thoughts [14, 18–20] are still reported to be prevalent in LLD, whereas feelings of sadness/dysphoria are not [9]. Cognitive impairment may also be characteristic of LLD, along with a state of anxiety, especially in the morning (which is predictive of a poorer response to pharmacologic treatment) [9]. For all these reasons, several diagnostic scales used for MDE are not adapted to the geriatric context. The Beck Depression Inventory (BDI II) [21] does not distinguish anxiety from depression and gives an overriding importance to somatic complaints (easily confused with the effects of ageing). The Centre for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) [22] contains several items (i.e., value given to life, hopes for the future, or suicidal intentions) that lead to interpretation issues [9]. Furthermore, these scales do not include measures of cognitive concerns or cognitive impairment. In contrast, the Geriatric Depression Scale (GDS) has been created for the gerontological context and includes fewer somatic items, evokes cognitive concerns, and is based on a dichotomized response mode. This questionnaire is also centred on the feelings of the last few weeks [23], allowing measurement of recent changes on comparison to prior behaviour and avoiding the confusion with a general perception of the ageing process.

DSs in Late-Life without Dementia

Geriatric dysexecutive depression syndrome (GDDS), vascular depressive syndrome (VDS), and depressive with reversible dementia syndrome (Drds) are different situations of LLD, each resulting from pathogenic hypotheses unrelated to dementia. These syndromes are distinct in their thymic and neurocognitive features [19].

This GDDS [9, 14, 18–20, 24] is reported to present significant cognitive impairment, limited neurovegetative complaints, dominance of traits of anhedonia, agitation and guilt, together with traits of psychotic disorders (lack of insight and suspiciousness). This pathology is further complicated by a poor response to antidepressants, little remission [13, 25–27], and a high relapse rate [18]. In GDDS, the cognitive disorder seems to persist even after thymic remission, presumably related to the dysexecutive disorder [24–26]. Indeed, a negative correlation between dysexecutive symptoms and remission rates has been demonstrated [25–28]. This non-remission situation differentiates GDDS from depression encountered in adults under 60 years of age. In the latter, when cognitive dysfunctions persist after therapy, they involve impairments in verbal learning and memory [29] that are better explained by the expression of premorbid vulnerabilities than as a consequence of depression [29]. However, it must be noted that the executive deficit can also coexist with depression before the age of 60 [29]. But, in the case of later life, the impairment is amplified and will mainly affect inhibition [24] and cognitive flexibility [24, 26]. The VDS is an alternative pathogenesis that occurs when a link can be found between MDE and a vascular injury or a stroke [18]. The VDS is reportedly associated with a late-onset LLD (i.e., when the very first MDE only occurs after the age of 60) rather than with an early-onset LLD (i.e., when the LLD is preceded by recurrent MDE before the age of 60), although this association is not an exclusive condition [18]. The VDS does not differ much from the other LLDs in terms of thymic and cognitive profiles [18], besides complaints about the ability to concentrate [30] and the absence of guilt [9]. Some authors have suggested a common vascular cause for LLD and cognitive decline in ageing. According to this hypothesis, a dysfunction of the immune system resulting from ageing would lead to a chain of biochemical events resulting in a chronic pro-inflammatory state which would then become the common risk factor [18, 31]. However, this assumption has to be considered in light of data which do not support it, particularly in the important retrospective Whitehall II study that highlighted an absence of effect of a vascular syndrome on the correlation between DS and cognitive decline [31]. In their results, regardless of whether the vascular data were included or not, the correlation remained similar. Finally, the third syndrome mentioned, DrdS [32], replaces the notions of “depressive pseudo-dementia,” and “pseudodemential depression” that existed in clinic in the 1980s but were largely discarded for being too inaccurate in terms of di-

agnosis. The DrdS is a pathologic condition characterized by a confirmed diagnosis of MDE and a cognitive decline that differs from dementia only by its reversibility, with scores on mini-mental state evaluation [33] increasing over 21/30 after remission of the depressive state [34]. Also characterized by predominant traits such as morning awakening, loss of sexual desire, and psychic and somatic anxiety [32], this notion of DrdS has little support in the literature.

Cognitive Specific Impairment in LLD with Non-Demential Pathogenesis

Cognitive impairment is a central feature of LLD, with disorders that are more severe than in case of depression before the age of 60. Indeed, as cognitive impairment before the age of 60 is dominated by the dysexecutive syndrome and often accompanied by impairments of attentional, psychomotor, or short-term memory functions [29], Thomas et al. [35] showed that LLD (≥ 60) is associated with more severe impairment in verbal learning, memory and motor speed than depression in earlier adult life. Depression is added as a vulnerability factor to the alterations in cognitive abilities already encountered in healthy ageing and this combination leads to a more significant and extensive cognitive impairment [9, 14, 18, 24, 32, 36, 37]. This impairment will primarily express itself in declarative memory [25, 26], mainly episodic [25], but it is proposed to rely on a form of executive semantics [25]. Indeed, during recognition of learnt words tasks, low scores will be associated with an absence of semantic organization strategies during the encoding phase, relying on executive semantics (i.e., selection and inhibition of the concepts) more than on a true impairment of the memory [20, 25]. Also impacted by LLD are general executive functioning [14, 19, 20, 24, 38, 39], attention [24, 26], information processing [25, 26], visuospatial [25] and language [24] skills, learning [26], and the ability to perform verbal fluency [9, 26, 38]. The situation of fluency tasks is particular because fluency performance may be based on executive functions, language, or psychomotor slowing (for review [38]). Therefore, in the case of LLD, deficits in sustained attention, concentration, and recall speed are thought to be the main causes implicated [9, 38]. There are varying reports and interpretations of research regarding the impact of LLD on brain structures and neurocognitive outcomes. Some of them point to a change of grey matter volume in the prefrontal [25, 40–42] (orbitofrontal [25, 40, 41] and dorso-

lateral [25, 40]), medial-temporal [25, 40, 41] and sub-cortical [25, 41] structures (hippocampus [25, 41], anterior cingulate cortex [25], and striatum [42], and brainstem [42]). These structural impairments could explain the reduced performances on episodic recall tasks. Indeed, the prefrontal structures are involved in encoding [25], while the hippocampus contributes to the consolidation of information [43, 44] and error control during response [45], and the anterior cingulate cortex to organizational strategies during learning [25, 46]. An association has been demonstrated between the vulnerability of prefrontal structures and low performance on word recognition tasks in LLD, suggesting that the memory deficit in this context is related to the subjective organization of information [47] and its executive dimension [20, 25]. Indeed, prefrontal structures facilitate the use of contextual associations during encoding, which strengthens memory by creating cues for retrieval [48]. Kohler et al. [41] have shown, however, an absence of association between these deficits and a reduction in cortical mass, either for the whole brain, the prefrontal lobe, or the hippocampus. Rather, they associate white matter hyperintensities with memory, dysexecutive, and processing speed impairments in LLD. In a recent systematic review, Kim and Han [49] reported research supporting a model linking white matter hyperintensities with emotion regulation and cognitive regulation processes in LLD. Their report of literature indicates that the intensity of white matter, proposed as a key construct of vascular depression, is strongly associated with cognitive impairment, especially for executive function and processing speed because of the disconnection it caused between several brain networks. At first, this disconnection syndrome hypothesis concerns a Default Mode Network [49] that involves the medial prefrontal and posterior cingulate cortices, the precuneus and medial-temporal lobe and is highly related to regulation of emotion. Secondly, this disconnection syndrome hypothesis touches a Cognitive Control Network [49], that involves dorsolateral prefrontal, dorsolateral anterior cingulate, and posterior parietal cortices, and is strongly associated with cognitive functioning, and thirdly the frontostriatal network [24, 38, 42, 50, 51], which dysfunction is common to many psychiatric disorders [38]. The review by Kim and Han [49] therefore supports previous research [50, 51] proposing a pathway linking depression to cognitive impairment by a model that includes the disconnection syndrome hypothesis and the vascular depression hypothesis.

LLD and Its Incidence on AD

The DS are found in the context of various form of dementia. Indeed, they are associated with 20–30% of AD (before the mild stage [37]), 20–50% of Parkinson's type dementia [10] and 50% of vascular dementia [37], fronto-temporal dementia [10], and Lewy body dementia [37]. While most of these neurodegenerative disorders have a distinct symptomatology, in early AD, the thymic and cognitive profiles will present numerous similarities with LLD, making them difficult to differentiate [52]. Early AD is a neurodegenerative disorder for which the diagnosis is established according to the NINCDS-ADRDA [15] criteria, associating histopathologic evidence with a deficit that affects at least 2 cognitive domains, including memory, with a significant impact on the patient's daily life. The cognitive impairment primarily involves declarative memory, followed by attention and short-term memory [53]. The DS encountered in the early stage of the disease tend to disappear as the pathology progresses [11]. For the past 2 decades, the early stage of AD has been considered in relation to mild cognitive impairment (MCI), which is often mentioned as a preliminary stage of AD. This MCI [54] may indeed evolve to a neurodegenerative disorder and, in several cases, to AD. Over time, the literature has made a distinction between amnesic MCI (aMCI; either single domain, when only memory is impaired, or multiple domains, when besides the memory deficit, at least another cognitive domain is impaired) and non-amnesic MCI [54, 55]. Typically, the former (aMCI) is suggested as a possible prodrome of AD [56]. Given this context, it is worthy to question the relationship of LLD with the incidence of AD and the evolution of aMCI. In reviewing the literature, we shall distinguish (a) research-evoking DSs (in the sense of standardized test results) from research that have used a formal diagnosis of LLD [17], and, in the same order of idea (b) research-evoking cognitive decline from research that has included AD diagnoses. Regarding the relationship between LLD (or DSs) and AD (or cognitive decline), some models propose that cognitive decline precedes DSs (either as a risk factor [47, 57] or trigger [57]) and others propose that DSs precede cognitive decline (either as a vulnerability factor [24, 25], a trigger [57], a risk factor [31, 57–59] for AD, or part of its prodrome [57, 60–62]). The situation in which DSs precede cognitive decline appears to be more supported by the literature. A 12-year longitudinal investigation showed that the presence of DS was predictive of faster memory decline, but not the contrary [57]. The Whitehall II study (2010) examined this

association over an 18-years follow-up [31]. In this study, frequent DSs were associated with a decline in episodic memory, language, and fluency performance. The authors also showed a difference between the effect of DSs assessed at the beginning (1–9 years) and at the end (10–18 years) of follow-up. Assessment showing the presence of DS at early follow-up was only associated with decline in episodic memory and semantic fluency performance, whereas at late follow-up, they were associated with a broad cognitive decline [31]. This difference can be considered in the framework of the early- and late-onset differences between LLDs and supports the hypothesis of a common pathogenic cause between late-onset depression (>60 years) and the broad cognitive decline encountered in neurodegenerative pathologies [57, 60–62]. The hypotheses of depression as a risk factor or as part of the prodrome of AD are not mutually exclusive, although their distinction is important. Indeed, the treatment of DS caused by AD will not influence the course of the disease. These DS will initially be resistant to treatment [9, 18, 51] but will fade with the progression of the disease while cognitive symptoms will increase because of the neurodegenerative context. Three pathogenic hypotheses appear to link LLD and AD, firstly, the existence of a common deleterious effect of beta-amyloid plaques and neurofibrillary deposits for both conditions [63]. This neurophysiological condition, found in both AD without DSs and in LLD without AD, do not allow the differentiation of the diagnosis, although the accumulation of beta-amyloid plaques in the hippocampus of AD is demonstrated to be even more important if they have suffered repeated depressions [18, 63]. Secondly, a part of the literature supports the idea of a common inflammatory situation, already evoked in the VDS [18]. Finally, a last hypothesis supports that the disturbance in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis causes long-term hippocampal atrophy [64]. The mechanism is that overactivated by depression, this axis causes a neuroendocrine response similar to that caused by stress with an impaired balance of glucocorticoid receptors [64].

Are DS Predictive of AD Onset?

Longitudinal and cross-sectional research has been conducted to identify the predictive value [65–68] of DS (or LLD) on AD incidence and/or conversion of MCI (and specifically aMCI; Table 1). Findings from 2015 show that the risk of AD incidence is nearly doubled when associated with late-onset LLD (with a very first ep-

isode after age 70) and are increased by four-fold when associated with severe LLD [69]. A 2-year research by Mirza et al. [70] compared the effect of several development paths of DS on the incidence of dementia (including AD). The alternative pathways combined mild and severe DS, depending on whether they remained stable, increased, or decreased over time (even decreasing until complete remission). The results of this study show that it is the increase in depressive symptoms over time that is more significantly associated with a risk of developing AD [70]. Kida et al. [71] support the existence of an association between the risk of conversion of aMCI and the increase of DS over an 8-year period while DeFrancesco et al. [72] show that the rate of conversion of aMCI was proportionally increasing with the severity of DS (measured with the GDS 30 [8]), with 42.5 to 54.4% of conversion for severe (>15 at GDS 30), to very severe (>20 at GDS 30) DS. Ohanna et al. [73], however, did not show an association between higher severity of the first MDE and the incidence of AD. Instead of that, it did show an impact of the duration of the first MDE on the incidence of a neurodegenerative disorder, including AD in 76% of cases. The idea of a stronger association between late-onset LLD and the incidence of AD, which is part of a hypothesis that this late-onset of depression is a prodromal sign of the disease, is supported by several research studies. Indeed, Heser et al. [74] highlighted a significant association between late-onset LLD (>75 years) and the incidence of AD (3-fold risk). Similarly, Dillon et al. [75] showed this association with patients who reported the first MDE after age 65. Tapiainen et al. [76] showed an effect of DS on AD incidence when they were identified during the 5 years prior to the diagnosis of AD but not when they were identified earlier than 5 years prior to this diagnosis. Barnes et al. [77] also demonstrated that, compared to early-onset LLD (age: 53 ± 4), late-onset LLD (age: 75 ± 3) doubled the risk of developing AD, while it increased the risk of developing vascular dementia by 50%. Finally, by analysing the composition of depressive symptomatology, Shdo et al. [78] were able to distinguish AD patients from patients with other dementias. High levels of the DS “worry about cognitive functioning” with low levels of the DS “general worry,” low “withdrawal” tendency, and low “hopelessness” permitted to identify 76% of AD patients. Seeking the histopathologic mechanism, Harrington et al. [79] showed a higher presence of beta-amyloid 40 and 42 in individuals with dementia when they had experienced late-onset LLD compared to those whose dementia was associated with early-onset LLD. Another research by Lloyd et al. [80] showed a more significant alteration in

Table 1. Longitudinal and cross-sectional research conducted to identify the predictive value of DS (or LLD) on AD incidence and/or conversion of MCI (and specifically aMCI)

First author (design)	(A) length of follow-up (if longitudinal); (B) seeked effect; (C) age (M±SD)	Composition of experimental groups	Results
Ohanna et al. [73] (longitudinal)	(A) 10 (B) LLD on AD incidence (C) 75.4±9.2	Comparison between LLD with/without dementia (including AD) in order to identify the effect of (1) severity of DS, (2) time of onset of the first MDE: LLD evolving to dementia: N = 51 (76% AD) LLD non-evolving to dementia: N = 51	The severity of the first MDE is not associated with the incidence of AD. The length in time of the first MDE is significantly associated with the incidence of dementia (AD in 76% of cases): $\chi^2_{101} = 1.8; p = 0.048$
Barnes et al. [77] (longitudinal)	(A) 6 (B) depressive pathway on AD incidence (C) 81.5±4.5	Composition of experimental groups based on the onset period of the first MDE being or Mid-life (onset between 40/50 years old); N = 450, or Late-life (onset between 60/70 years old); N = 398, or Mid- and Late-life (onset between 40/50 years old and relapse between 60/70 years old); N = 47 (No dep) no MDE; N = 2,026	To the question of an association between MDE and dementia (including AD): Mid-and Late-life double the risk of incident AD: HR = 1.99 (CI 95%, 1.47–2.69) Mid-and Late-life triple the risk of incident vascular dementia: HR = 3.51 (CI 95%, 2.44–5.05) Late-life double the risk of incident AD: HR = 2.06 (CI 95%, 1.67–2.55) Late-life increase the risk of incident vascular dementia of 50%: HR = 1.47 (CI 95%, 1.01–2.14)
Heser et al. [74] (longitudinal)	(A) 4.5 (B) Depressive pathway on AD incidence (C) 81±3.42	Composition of experimental groups based on diagnostic at the end of the follow-up: Healthy; N = 2,355 All cause dementia; N = 308 AD; N = 152 Dementia of other aetiology; N = 144	Late-onset LLD (>75) is associated with a higher incidence rate for AD: HR = 3.13; CI 95%: 1.38–7.09, $p < 0.01$; Late-onset LLD (>75) is not associated with a higher incidence rate for dementia of other aetiology
Richard et al. [68]	(A) 1.1–10.1 (B) LLD on AD incidence et de conversion MCI/AD (C) 77.7±7.2	Composition of experimental groups based on the presence/absence of LLD at the beginning of the follow-up: LLD: N = 452 No LLD: N = 1,708	LLD in the beginning of the follow-up increases the risk of MCI conversion to: Dementia (HR = 2.0; CI 95%: 1.2–3.4) AD (HR = 1.9; CI 95%: 1–3.6) Vascular Dementia (HR = 4.3; CI 95%: 1.1–17)
Dillon et al. [75] (cross-sectional study)	(B) LLD on AD incidence (C) 63±8.28	Composition of experimental groups based on 118 individuals presenting cognitive complaints and DS of different severity and origins: MDE; N = 31 Dysthymia; N = 31 Subsyndromal depression; M = 29 DS in AD; N = 27	Late-onset DS (>65) is more associated with dysthymia and AD; OR = 3.09 (CI 95%, 1–3.7)
Donovan et al. [82] (retrospective study)	(A) 6 (B) LLD on cognitive impairment (C) 72.5±9.6	Composition of experimental groups based on cognitive assessment at the beginning of follow-up: No cognitive complaints; N = 283 Subjective cognitive complaints; N = 56 MCI; N = 115	Cox regression curve about severity of cognitive situation showed a significant effect of Affective factor of depression (subscore of the NPI-Q) (HR = 1.29; CI 95%: 1.05–1.56; $\chi^2 = 6.5$, $df = 1$, $p = 0.01$) Mood factor of depression (subscore of the NPI-Q) (HR = 1.6; CI 95%: 1.1–2.3; $\chi^2 = 6.7$, $df = 1$, $p < 0.01$)

Table 1 (continued)

First author (design)	(A) length of follow-up (if longitudinal); (B) sought effect; (C) age (M±SD)	Composition of experimental groups	Results
Zahodne et al. [57] (retrospective study)	(A) 1.5 or 2 (B) DS on memory performances (C) 77.3±6.6	N = 2,452 - assessed twice with a 18/24 months interval: Measure of DS (CES-D) Episodic memory (RL Ri 12)	The presence of DS at time 1 is predictive of the decrease of memory performances at time 2 ($\beta = -0.02$; beta = -0.26 ; $p = 0.03$) Lower scores at memory tests at time 1 are note predictive of an increase of DS at time 2 ($\beta = -0.06$; beta = -0.15 ; $p = 0.08$)
Gracia-Garcia et al. [69] (longitudinal)	(A) 4.5 (B) presence of LLD/severity of DS/on AD incidence (C) 73.5±9.4	Composition of experimental groups based on results at the GMS AGECAAT in baseline: No DS; N = 3,174 Subsyndromal LLD; N = 238 Severe LLD; N = 452	Ar significantly associated with a higher risk of AD onset: LLD (subsyndromal or severe) (IRR = 1.91; IC 95%: 1.04–3.51; $p = 0.037$) Severe LLD (IRR = 3.59; IC 95%: 1.30–9.94, $p = 0.014$) Late-onset LLD (>70) (IRR = 2.09; IC 95%: 1.09–4.02, $p = 0.027$) Unmedicated LLD (HR = 2.04; IC 95%: 1.06–3.92, $p = 0.033$) These two last regression models (Late-onset LLD and Unmedicated LLD) lose their significance when the authors adjust the analysis with results of cognitive status and vascular situation in baseline
Kida et al. [71] (longitudinal)	(A) 8 (B) DS on AD incidence conversion MCI/AD (C) 72±4.9	Composition of experimental groups based on diagnosis; 1) In baseline: Cognitively normal: N = 526 aMCI: N = 90 naMCI: N = 186 2) At the end of follow-up: Cognitively Normal: N = 329 aMCI stable: N = 26 naMCI stable: N = 70 AD: N = 68 Unspecified dementia: N = 33	Score at GDS15 ≥ 5 in baseline is associated to conversion from aMCI to AD (HR = 7.79; CI 95%: 2.35–25.84; $p = 0.0008$) Score at GDS15 ≥ 5 in baseline is associated to conversion from cognitively normal to aMCI (HR = 3.05; IC 95%: 1.13–10.82; $p = 0.029$); score at GDS15 ≥ 5 in baseline is not associated to conversion from cognitively normal to naMCI; score at GDS15 ≥ 5 in baseline is associated to conversion from naMCI to AD
Mirza et al. [70] (longitudinal)	(A) 2 (B) Evolution of LLD on AD incidence (C) 74.1 (70.2–79)	Composition of experimental groups based on the evolution of DS measured with Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression (HADS-D) at time 1, 2 and 3: Low DS stable: N = 2,441 High DS decreasing: N = 369 Remission of DS: N = 170 Increase of DS: N = 255 High DS stable: N = 90	Increase of DS is associated with onset of AD (HR = 1.69; IC 95%: 1.22–2.34; $p = 0.0014$)
Defrancesco et al. [72] (longitudinal)	(A) 8 (B) DS on conversion MCI/AD (C) 71.5±7.7	Composition of experimental groups based on the evolution of MCI: MCI stable: N = 59 MCI converting to AD; N = 33	Is severity of DS measured in baseline with GDS 30 associated with the onset of AD? 42.5% of MCI with a higher score at GDS (>15) converted to AD; OR = 2.39 ($p = 0.053$) 54.4% of MCI with a very high score at GDS (>20) converted to AD; OR = 3.46 ($p = 0.011$) 76.4% of MCI with a low score at GDS (<5) did not convert to AD; OR = 1

Table 1 (continued)

First author (design)	(A) length of follow-up (if longitudinal); (B) sought effect; (C) age (M±SD)	Composition of experimental groups	Results
Tapiainen et al. [76] (longitudinal)	(A) 5 to 10 (B) DS on AD incidence (C) 65–85	Composition of experimental groups based between the incidence or not of AD in a 5 to 10 years follow-up: AD: N = 1,932 Non-AD: N = 1,784	Is history of depression associated with the incidence of AD? A MDE that happened <5 years before diagnostic of AD is significantly associated to the risk of this incidence (OR = 1.17, CI 95% = 1.05–1.30) An MDE that happened from 5 to 10 years before diagnostic of AD is not significantly associated to the risk of this incidence (OR = 1.08, CI 95% = 0.96–1.23)
Ezzati et al. [67] (longitudinal)	(A) 4.5±3.5 (B) DS on AD incidence (C) 78.3±5.4	N = 1,219: Incidence of dementia (including AD) at the end of follow-up: N = 132	A higher score at GDS in baseline significantly increase the risk of AD: Each supplementary point at GDS increases this risk (HR = 1.11; IC 95%: 1.03–1.20; p = 0.009)
Shdo et al. [78] (cross-sectional study)	(B) Exploring differences in the composition of the depressive profile between several neurodegenerative situations (C) 64.7±9.7	Factor analysis based on the scores at GDS of 453. Experimental groups are composed on basis of the diagnostic of neurodegeneration: AD; N = 186 Frontotemporal dementia; N = 76 Primary progressive non-fluent aphasia; N = 46 Progressive supranuclear palsy; N = 49 Corticobasal degeneration; N = 44	76% of individuals in the AD were identified on basis of their results at the GDS. Subscores had a significant effect on this identification: High cognitive concern (MLE = 0.92, 95% CI: [1.9–3.7]; p < 0.0001) Low general concern (MLE = –0.41, 95% CI: [0.5–0.9]; p < 0.01) Low withdrawal (MLE = –0.46, 95% CI: [–0.46 to 0.8]; p < 0.001) Low hopelessness (MLE = –0.52, 95% CI: [0.4–0.8]; p < 0.001)

AD, Alzheimer's disease; aMCI, amnesic mild cognitive impairment; CES-D, Centre for Epidemiologic Studies-Depression; CI, confidence interval; DS, depressive symptoms; indicating study relying on measure of depressive symptoms but without the report of a formal diagnostic of LLD; GDS, Geriatric Depression Scale; HR, hazard ratio; LLD, late-life depression; indicating study relying on diagnostic of LLD respecting ICD or DMS criteria; MCI, mild cognitive impairment; MDE, major depressive episode; MLE, Maximum Likelihood method; naMCI, non-amnesic cognitive impairment; NPI-Q, Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire; OR, odd ratio; GMS, Geriatric Mental State; AGE-CAT, Automated Geriatric Examination for Computer-Assisted Taxonomy.

hippocampal volume in late-onset LLD than in early-onset LLD. Their results go against the hypothesis that hippocampal alteration is determined by the repetition of MDE during life (as it is the case in early-onset LLD) and their consequence in terms of overactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [80, 81].

Conclusion

This review allowed us to point out 3 features of interest in the process of a differential diagnostic approach between LLD and LLD when linked to AD. Firstly, several investigations have led us to consider a difference in cognitive impairment, with a pronounced dysexecutive profile in LLD alone and a broader impairment profile in LLD when encountered in the setting of AD. Secondly, regarding the memory impairment, visible in both conditions, it seems useful to investigate the likelihood of a different functional origin. While impairment of the temporal areas causes the declarative memory deficit in AD, in LLD not related to AD, it seems to be more a matter of executive semantics which dysfunction prevents efficient encoding during recall tasks. Thirdly, research seems to support the existence of an association between late-onset LLD and the prodrome of AD, which could sustain the idea of a different pathogenesis for late-onset LLD compared to early-onset LLD. This hypothesis feeds the idea

that even if the accumulation of MDE throughout life leads to a biochemical chain of events that render the brain areas primarily affected by AD (notably the hippocampus) vulnerable, in the case of late-onset LLD, depression would not be a risk factor but rather a consequence of the neurodegenerative process. This difference is essential to consider, both for the management of DS and for cognitive management.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

First and third authors work under a doctoral grant and benefit of no other funding. Second and last authors work in the framework of their academic nomination and benefit of no other funding.

Author Contributions

First author reviewed the articles included in this synthesis and proposed the first draft. Second and last author contributed to the critical analysis of the article and to the finalization of its writing. Third author performed proofreading and contributed to the finalization of the manuscript.

References

- 1 Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593–602.
- 2 Schaakxs R, Comijs HC, Lamers F, Kok RM, Beekman ATF, Penninx BWJH. Associations between age and the course of major depressive disorder: a 2-year longitudinal cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(7):581–90.
- 3 Evans J, Charney N, Dijkstra K, Fitzgibbons JM, Yoon JS. Is episodic memory performance more vulnerable to depressive affect in older adulthood? *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2019;26(2):244–63.
- 4 Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162(9):1588–601.
- 5 Conwell Y, Duberstein PR, Caine ED. Risk factors for suicide in later life. *Biol Psychiatry*. 2002;52(3):193–204.
- 6 Kessing LV. Severity of depressive episodes during the course of depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2008;192(4):290–3.
- 7 Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: systematic review and meta-analyses of controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;19(2):pyv076.
- 8 Yesavage JA. Geriatric depression scale. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):709–11.
- 9 Balsamo M, Cataldi F, Carlucci L, Padulo C, Fairfield B. Assessment of late-life depression via self-report measures: a review. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2021–44.
- 10 Baquero M, Martin N. Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World J Clin Cases*. 2015;3(8):682–93.
- 11 Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, Klunk W, Kaufer DI, Saxton J, et al. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(3):346–53.
- 12 Reppermund S, Ising M, Lucae S, Zühl J. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychol Med*. 2009;39(4):603–14.
- 13 Bhalla RK, Butters MA, Mulsant BH, Begley AE, Zmuda MD, Schoderbek B, et al. Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(5):419–27.
- 14 Morimoto SS, Gunning FM, Murphy CF, Kanellopoulos D, Kelly RE, Alexopoulos GS. Executive function and short-term remission of geriatric depression: the role of semantic strategy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(2):115–22.
- 15 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263–9.

- 16 Sibille F-X, Verreckt E, Philippot P, Agrigoroaei S, Gobiet P, Mees L, et al. Clinique de la dépression chez la personne âgée. *Dépression; gériatrie Diabète; autosurveillance glycémique; Freestyle Libre Peau'se dermatologique; médecine interne Cas cliniques-Choc septique*. 2019:585.
- 17 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- 18 Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):188.
- 19 Alexopoulos GS, Kiosses DN, Heo M, Murphy CF, Shanmugham B, Gunning-Dixon F. Executive dysfunction and the course of geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 2005;58(3):204–10.
- 20 Elderkin-Thompson V, Mintz J, Haroon E, Lavretsky H, Kumar A. Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21(7):669–76.
- 21 Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck depression inventory (BDI-II)*. Pearson; 1996.
- 22 Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1(3):385–401.
- 23 Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17(1):37–49.
- 24 Rajtar-Zembaty A, Salakowski A, Rajtar-Zembaty J, Starowicz-Filip A. Executive dysfunction in late-life depression. *Psychiatr Pol*. 2017;51(4):705–18.
- 25 Lamar M, Charlton R, Zhang A, Kumar A. Differential associations between types of verbal memory and prefrontal brain structure in healthy aging and late life depression. *Neuropsychologia*. 2012;50(8):1823–9.
- 26 Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2012;140(2):113–24.
- 27 Lee JS, Potter GG, Wagner HR, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC. Persistent mild cognitive impairment in geriatric depression. *Int Psychogeriatr*. 2007;19(1):125–35.
- 28 Bhalla RK, Butters MA, Mulsant BH, Begley AE, Zmuda MD, Schoderbek B, et al. Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(5):419–27.
- 29 Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lönnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J Affect Disord*. 2008;106(1–2):1–27.
- 30 Naarding P, Veereschild M, Bremmer M, Deeg D, Beekman AT. The symptom profile of vascular depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(9):965–9.
- 31 Singh-Manoux A, Akbaraly TN, Marmot M, Melchior M, Ankri J, Sabia S, et al. Persistent depressive symptoms and cognitive function in late midlife: the Whitehall II study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(10):1379–85.
- 32 Morimoto SS, Kanellopoulos D, Manning KJ, Alexopoulos GS. Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1345:36–46.
- 33 Folstein MF. *MMSE: mini-mental state examination: user's guide*. PAR; 2001.
- 34 Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Hoch CC, Stack JA, Houck PR, Sewitch DE. Two-year follow-up of elderly patients with mixed depression and dementia. Clinical and electroencephalographic sleep findings. *J Am Geriatr Soc*. 1986;34(11):793–9.
- 35 Thomas AJ, Gallagher P, Robinson LJ, Porter RJ, Young AH, Ferrier IN, et al. A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychol Med*. 2009;39(5):725–33.
- 36 Elderkin-Thompson V, Moody T, Knowlton B, Hellemann G, Kumar A. Explicit and implicit memory in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(4):249–55.
- 37 Leyhe T, Reynolds CF 3rd, Melcher T, Linnemann C, Klöppel S, Blennow K, et al. A common challenge in older adults: classification, overlap, and therapy of depression and dementia. *Alzheimers Dement*. 2017;13(1):59–71.
- 38 Henry J, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in depression. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005;27(1):78–101.
- 39 Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*. 2013;139(1):81–132.
- 40 Ballmaier M, Kumar A, Thompson PM, Narr KL, Lavretsky H, Estanol L, et al. Localizing gray matter deficits in late-onset depression using computational cortical pattern matching methods. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):2091–9.
- 41 Kohler S, Thomas AJ, Lloyd A, Barber R, Almeida OP, O'Brien JT. White matter hyperintensities, cortisol levels, brain atrophy and continuing cognitive deficits in late-life depression. *Br J Psychiatry*. 2010;196(2):143–9.
- 42 Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(2):240–9.
- 43 Yonelinas AP, Ranganath C, Ekstrom AD, Wiltgen BJ. A contextual binding theory of episodic memory: systems consolidation reconsidered. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(6):364–75.
- 44 Deuker L, Olligs J, Fell J, Kranz TA, Mormann F, Montag C, et al. Memory consolidation by replay of stimulus-specific neural activity. *J Neurosci*. 2013;33(49):19373–83.
- 45 Taylor JR, Buratto LG, Henson RN. Behavioral and neural evidence for masked conceptual priming of recollection. *Cortex*. 2013;49(6):1511–25.
- 46 McKee BL, Kelley AE, Moser HR, Andrzejewski ME. Operant learning requires NMDA-receptor activation in the anterior cingulate cortex and dorsomedial striatum, but not in the orbitofrontal cortex. *Behav Neurosci*. 2010;124(4):500.
- 47 Zahodne LB, Bowers D, Price CC, Bauer RM, Nisenzon A, Foote KD, et al. The case for testing memory with both stories and word lists prior to dbt surgery for Parkinson's Disease. *Clin Neuropsychol*. 2011;25(3):348–58.
- 48 Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*. 2001;124(5):849–81.
- 49 Kim YK, Han KM. Neural substrates for late-life depression: a selective review of structural neuroimaging studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;104:110010.
- 50 Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol Psychiatry*. 2006;60(12):1304–5.
- 51 Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):345–57.
- 52 Gasser A-I, Salamin V, Zumbach S. Late life depression or prodromal Alzheimer's disease: which tools for the differential diagnosis? *Encephale*. 2018;44(1):52–8.
- 53 Perry RJ, Hodges JR. Fate of patients with questionable (very mild) Alzheimer's disease: longitudinal profiles of individual subjects' decline. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000;11(6):342–9.
- 54 Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum*. 2004;10(1):9–28.
- 55 Anderson ND. State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectr*. 2019;24(1):78–87.
- 56 Brambati SM, Belleville S, Kergoat M-J, Chayer C, Gauthier S, Joubert S. Single- and multiple-domain amnesic mild cognitive impairment: two sides of the same coin. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(6):541–9.
- 57 Zahodne LB, Stern Y, Manly JJ. Depressive symptoms predict memory decline, but not vice versa, in non-demented older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(1):130–4.
- 58 Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline. *Gerontology*. 2000;46:219–27.
- 59 Perry DC, Datta S, Miller ZA, Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Kramer JH, et al. Factors that predict diagnostic stability in neurodegenerative dementia. *J Neurol*. 2019;266(8):1998–2009.
- 60 Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? *Gerontology*. 2000;46(4):219–27.

- 61 Lehrner J, Coutinho G, Mattos P, Moser D, Pflüger M, Gleiss A, et al. Semantic memory and depressive symptoms in patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(7):1123–35.
- 62 Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(2):98–116.
- 63 Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V, Sano M. Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(2):168–74.
- 64 Bazin N, Bratu L. (Depression in the elderly: prodroma or risk factor for dementia? A critical review of the literature). *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2014;12(3):289–97.
- 65 Belleville S, Gauthier S, Lepage E, Kergoat MJ, Gilbert B. Predicting decline in mild cognitive impairment: a prospective cognitive study. *Neuropsychology*. 2014;28(4):643–52.
- 66 Jessen F, Wiese B, Bickel H, Eiffländer-Gorfer S, Fuchs A, Kaduszkiewicz H, et al. Prediction of dementia in primary care patients. *PLoS One*. 2011;6(2):e16852.
- 67 Ezzati A, Katz MJ, Derby CA, Zimmerman ME, Lipton RB. Depressive symptoms predict incident dementia in a community sample of older adults: results from the einstein aging study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2019; 891988718824036.
- 68 Richard E, Reitz C, Honig LH, Schupf N, Tang MX, Manly JJ, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurol*. 2013;70(3):374–82.
- 69 Gracia-Garcia P, de-la-Camara C, Santabarbara J, Lopez-Anton R, Quintanilla MA, Ventura T, et al. Depression and incident Alzheimer disease: the impact of disease severity. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(2):119–29.
- 70 Mirza SS, Wolters FJ, Swanson SA, Koudstaal PJ, Hofman A, Tiemeier H, et al. 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(7):628–35.
- 71 Kida J, Nemoto K, Ikejima C, Bun S, Kakuma T, Mizukami K, et al. Impact of depressive symptoms on conversion from mild cognitive impairment subtypes to Alzheimer's disease: a Community-Based Longitudinal Study. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(2):405–15.
- 72 DeFrancesco M, Marksteiner J, Kemmler G, Fleischhacker WW, Blasko I, Deisenhammer EA. Severity of depression impacts imminent conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017; 59(4):1439–48.
- 73 Ohanna I, Golander H, Barak Y. Does late onset depression predispose to dementia? A retrospective, case-controlled study. *Compr Psychiatry*. 2011;52(6):659–61.
- 74 Hegerl K, Tebarth F, Wiese B, Eisele M, Bickel H, Köhler M, et al. Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Psychol Med*. 2013;43(8):1597–610.
- 75 Dillon C, Tartaglino MF, Stefani D, Salgado P, Taragano FE, Allegri RF. Geriatric depression and its relation with cognitive impairment and dementia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014; 59(2):450–6.
- 76 Tapiainen V, Hartikainen S, Taipale H, Tiihonen J, Tolppanen AM. Hospital-treated mental and behavioral disorders and risk of Alzheimer's disease: a nationwide nested case-control study. *Eur Psychiatry*. 2017;43:92–8.
- 77 Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):493–8.
- 78 Shdo SM, Ranasinghe KG, Sturm VE, Possin KL, Bettcher BM, Stephens ML, et al. Depressive symptom profiles predict specific neurodegenerative disease syndromes in early stages. *Front Neurol*. 2020;11:446.
- 79 Harrington KD, Lim YY, Gould E, Maruff P. Amyloid-beta and depression in healthy older adults: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(1):36–46.
- 80 Lloyd AJ, Ferrier IN, Barber R, Gholkar A, Young AH, O'Brien JT. Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared. *Br J Psychiatry*. 2004;184(6): 488–95.
- 81 Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(6):323–31.
- 82 Donovan NJ, Amariglio RE, Zoller AS, Rudel RK, Gomez-Isla T, Blacker D, et al. Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(12):1642–51.

Résumé du Chapitre 7

Dans ce chapitre 7, la dépression majeure a été présentée, montrant une grande variabilité dans l'identification et l'évaluation des symptômes dépressifs chez les jeunes adultes, malgré le cadre conventionnel proposé par le DSM 5.

Les spécificités de la dépression chez les personnes âgées ont également été abordées, soulignant l'importance d'accorder une attention particulière aux symptômes spécifiques et à leur intensité.

Il a été noté que les outils diagnostiques actuels ne couvrent pas toujours toute la diversité des manifestations dépressives, rendant le diagnostic difficile. Dans le contexte du vieillissement, cette difficulté est accrue, car le profil clinique ne correspond pas totalement à celui décrit dans le DSM 5, qui reste pourtant le cadre de référence pour cette partie de la population également.

Ce chapitre a aussi mis en exergue le fait que les outils diagnostiques disponibles peuvent ne pas être entièrement adaptés à cette population. Grâce à une revue systématique de la littérature, le chapitre a permis de faire le point sur les atteintes cognitives associées à la LLD.

Enfin, des éléments concernant la dépression dans la MA et sa présentation clinique spécifique en termes de symptômes et de corrélats neuroanatomiques ont été exposés.

Ce chapitre souligne la nécessité de progresser dans la définition de la symptomatologie de cette dépression particulière et sa distinction par rapport aux dépressions primaires rencontrées dans le vieillissement.

Cette revue de la littérature met en lumière la nécessité d'une vision plus claire des relations entre la LLD et la MA, tant en termes d'incidence de la dépression, de son expression clinique et symptomatique, de son rôle comme facteur de conversion, et de son évolution au cours des stades de la MA.

Chapitre 8 : La dépression dans la maladie d'Alzheimer

La dépression est fréquemment observée chez les personnes atteintes de MA, en particulier aux stades précoces. Les proches notent souvent un retrait des activités, une diminution de la motivation et une irritabilité accrue, suggérant une dépression concomitante au diagnostic récent. Cependant, cette dépression présente des caractéristiques distinctes puisque les symptômes sont moins intenses que ceux d'une LLD et répondent généralement mal aux traitements antidépresseurs classiques. De plus, avec la progression de la maladie, ces symptômes dépressifs tendent à s'estomper, souvent remplacés par d'autres manifestations comportementales telles que l'irritabilité ou l'agressivité. Ces observations soulèvent plusieurs questions quant à la relation entre la MA et la LLD : partagent-elles des mécanismes pathogènes communs ou sont-elles indépendantes tout en s'influençant mutuellement ? Pourquoi cette forme de dépression résiste-t-elle aux traitements pharmacologiques habituels ? S'agit-il d'une véritable dépression ou d'une réaction prononcée au diagnostic ?

Le présent chapitre ne permet pas de répondre à l'ensemble de ces questions, mais il propose, à travers une introduction générale et une revue systématique de la littérature, d'analyser, avant tout, la présence des différents symptômes dépressifs, ainsi que des manifestations associées telles que l'anxiété ou l'apathie, aux différents stades de la MA.

8.1 Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence

Au-delà du déclin cognitif et de l'atteinte de la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne de manière autonome, la MA se présente également avec des

symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) (Cummings & Cole, 2002). Ces SCPD font partie intégrante du profil clinique de la MA et sont notamment étudiés à cause de leur impact sur la qualité de vie des patients et de leurs accompagnants.

Couramment, les SCPD sont mesurés à l'aide de l'Inventaire Neuropsychiatrique par questionnaire d'hétéroévaluation (NPI-Q), conçu par Cummings et al. (1994), qui évalue 12 domaines psychiatriques (délires, hallucinations, agitation/agressivité, dépression/dysphorie, anxiété, euphorie/exaltation, apathie/indifférence, désinhibition, irritabilité/labilité émotionnelle, comportements moteurs aberrants, troubles du sommeil, troubles de l'appétit et de la prise alimentaire). Chaque domaine y est systématiquement examiné via une série de symptômes.

Le European Alzheimer Disease Consortium, réuni en 2007, recommande d'évaluer et étudier ces SCPD rassemblés en sous-domaines neuropsychiatriques (Aalten et al., 2007). Ce construit en sous-domaines est le résultat de plusieurs recherches basées sur des analyses factorielles qui ont abouti, dans la majorité des cas, à trois facteurs ; un sous-domaine de troubles psychotiques (délires, hallucinations), un sous-domaine de troubles hyperactifs (agitation, euphorie/exaltation, désinhibition, Irritabilité/labilité émotionnelle) et, enfin, un sous-domaine de troubles de l'humeur (dépression/dysphorie, anxiété, euphorie/exaltation, apathie/indifférence, irritabilité/labilité émotionnelle) (Aalten et al., 2003 ; Aalten et al., 2007 ; Frisoni et al., 1999 ; Steinberg et al., 2006). La composition et le nombre de sous-domaines de SCPD fait encore l'objet de débat. Par exemple, avec une analyse factorielle regroupant les symptômes de la NPI-Q de 224 patients atteints de la MA aux stades léger à modéré, Cheng et al. (2021) ont obtenu une composition différente, avec un sous-domaine de troubles de l'humeur qui comprenait les symptômes de dépression/dysphorie, anxiété, apathie/indifférence et troubles tant du sommeil que des habitudes alimentaires (Cheng et al., 2012).

8.2 Les SCPD prévalents dans la maladie d'Alzheimer

La dépression est l'un des SCPD qui accompagne le plus souvent les troubles neurocognitifs majeurs (Yoon et al., 2016), avec une prévalence dans 20 à 30% des cas de MA au stade léger (Leyhe et al., 2017), 20 à 50 % des cas de démences de type Parkinson (Baquero & Martin, 2015) et 50% des cas de démences vasculaires (Leyhe et al., 2017), de démences fronto-temporales (Baquero & Martin, 2015)

et de démences à corps de Lewy (Leyhe et al., 2017).

Dans le contexte plus précis de la MA, elle est caractérisée par une sévérité fluctuante, et une prévalence allant de fréquente aux stades de léger à modéré, à moins fréquente au stade sévère (Aalten et al., 2005 ; Chiu et al., 2012 ; Jason et al., 2002 ; Lyketsos et al., 2000). La compilation de plusieurs études de grandes cohortes, regroupant 2.354 patients souffrant de MA à un stade léger à modéré (MMSE : 17.8 ± 5.9), montre que les SPCD les plus prévalents étaient l'apathie (55.2%), l'anxiété (37%) et la dépression (36.7%) (Aalten et al., 2007).

Puisqu'elles sont fréquemment cooccurentes dans la MA, et que de nombreuses études, comme cité précédemment, les associent dans un même facteur de trouble de l'humeur dans ce contexte, il semble cohérent, dans la démarche d'une étude de la dépression dans la MA, de considérer également l'importance de l'apathie et de l'anxiété.

L'apathie est définie par Marin et al. (1991) comme une diminution de la motivation qui n'est pas attribuable à une cause exogène telle qu'un stress émotionnel, la conscientisation d'un problème ou d'une atteinte cognitive. Elle apparaît comme un manque d'intérêt et de réaction qui va parfois être difficile à distinguer de la dépression. Mais l'apathie peut être définie de différentes manières (pour revue voir Lancôt et al., 2023), comme trouble de l'initiative, de la capacité à orienter ses comportements et sa cognition vers un but, ou comme incapacité à initier un comportement dans un nouveau contexte. Tout comme la dépression, elle peut être d'autant plus difficile à diagnostiquer correctement dans un contexte de trouble neurocognitif majeur. Miller et al. (2021) ont proposé des critères diagnostiques spécifiques à ce contexte qui requièrent, au-delà des critères habituels destinés à cadrer le trouble neurocognitif majeur, de noter une diminution marquée dans au moins l'un des domaines que sont la capacité d'initier un comportement, l'intérêt et la capacité d'exprimer une émotion ou d'y répondre.

Le choix d'associer dans un même sous-domaine de troubles de l'humeur les notions de dépression/dysphorie et d'apathie/indifférence (Cheng et al., 2012 ; Frisoni et al., 1999 ; Steinberg et al., 2006) a fait l'objet de débats contradictoires entre ceux qui estiment qu'il est nécessaire de les rassembler puisque tous deux identifient une réalité d'anhédonie, de ralentissement et de perte d'énergie (Frisoni et al., 1999 ; Lange et al., 2004 ; Spalletta et al., 2004), et ceux qui les distinguent selon le principe que l'apathie est une anhédonie sans humeur dépressive (Aalten et al., 2007).

Sa prévalence dans la MA et le TCL varie selon les études, allant de 24 à 85%

dans la MA (Leung et al., 2021), et de 10,7 à 44,8% dans le TCL (Lanctôt et al., 2023). Elle est souvent associée à la dépression par essence puisque sa définition même de réduction de la capacité d'initiative et de l'intérêt accompagné d'une perte de motivation, correspond au symptôme principal d'anhédonie du DSM 5. Pour cette raison, la GDS contient également des items qui permettent de dépister l'apathie (« Avez-vous perdu intérêt dans la plupart de vos activités? »; « Préférez-vous rester chez vous plutôt que de sortir et faire de nouvelles choses? »; « Vous sentez-vous plein d'énergie? ») (Lanctôt et al., 2023).

Starkstein et al. (2005) ont réalisé une analyse factorielle des résultats de 150 patients souffrant de MA à la Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1986), également classée comme échelle de dépression, et ont isolé un facteur dépression, distinct du facteur apathie. Les items associés au facteur dépression concernaient l'humeur dépressive, la culpabilité, les idées suicidaires, l'anxiété et les troubles du sommeil, tandis que ceux associés au facteur apathie concernaient la perte d'intérêt, la diminution de l'énergie, l'agitation et la perte d'appétit. Ces auteurs proposent que dans le contexte du trouble neurocognitif majeur, la dépression puisse être le résultat conjoint de symptômes d'apathie et d'anxiété. Ils mesurent toutefois leur propos en faisant référence aux études déjà précédemment citées qui débattent de l'unité ou de la dissociation entre dépression et apathie (Starkstein et al., 2005).

L'évolution de l'apathie et de la dépression dans le décours de la MA alimentent le débat puisque la dépression est fortement prévalente dans les stades léger à modéré pour ensuite diminuer dans le stade sévère alors que l'apathie, également présente dès les premiers stades aura, au contraire, tendance à augmenter lors du stade sévère (Landes et al., 2005). La persistance de l'anxiété au stade sévère est controversée avec une majorité d'études qui la considèrent aussi persistante que l'apathie et certaines études, moins nombreuses, qui observent une diminution de l'anxiété entre les stades modéré et sévère (pour revue voir van der Linden et al., 2016).

Présente chez 15% de la population d'âge adulte, l'anxiété ne toucherait plus que 11% des personnes âgées (Lenze et al., 2001 ; Ramos & Stanley, 2018). Cette prévalence est fortement influencée dans un contexte pathologique comorbide. Il sera constaté que cette anxiété touche 92% des personnes âgées ayant au moins une maladie chronique (Seignourel et al., 2008) et 5 à 21% des patients atteints d'un trouble neurocognitif majeur (dont 71% souffriront d'anxiété sévère) (Ramos & Stanley, 2018). Selon une méta-analyse de 48 études (Zhao et al., 2016)

sur la MA, la prévalence de l'anxiété y serait de 39%.

Selon différentes recherches cette prévalence de l'anxiété ne s'explique ni par des facteurs de genre ni par le niveau d'éducation (Mendez, 2021 ; Ownby et al., 2000 ; Teri et al., 1999) et serait fortement associée aux biomarqueurs de la MA (pour revue voir Mendez, 2021). Tout comme la dépression, elle fait partie des symptômes qui accompagnent le début de la maladie et peut même en précéder le déclin cognitif (Donovan et al., 2018 ; Kaiser et al., 2014 ; Seignourel et al., 2008). C'est aussi un facteur prédictif de la conversion du TCL en MA, avec un taux de conversion jusqu'à 5 fois plus élevé en présence de symptômes anxieux (Ramos & Stanley, 2018 ; Stella et al., 2014).

Cependant, dans une revue de 2021, Mendez et collaborateurs montrent que l'anxiété dans la MA peut être une conséquence directe de la neuropathologie mais aussi le résultat d'une combinaison de mécanismes. L'un des mécanismes lié à la neuropathologie serait la diminution de la capacité à inhiber des stimuli environnementaux qui crée l'anxiété en surchargeant le besoin de traitement de l'information perceptive (Stella et al., 2014 ; Ueki et al., 2006). Mais cette anxiété peut également être réactive soit au choc du diagnostic dans le stade léger, soit au ressenti face à l'accumulation des déficits cognitifs et fonctionnels avec l'avancée dans la maladie.

Les symptômes d'anxiété et de dépression sont souvent comorbides, comme le démontrent de nombreuses études, y compris une méta-analyse de Botto et al. (2022) portant sur les corrélats neuroanatomiques de cette cooccurrence. Leur existence conjointe dans la MA pourrait s'expliquer par des modifications de fonctionnement de certains récepteurs neuronaux (GlySR et NMDA NR2A) importants pour le fonctionnement du système nerveux et la modulation de l'activité synaptique nécessaire à la cognition et à la régulation émotionnelle. A la suite de cette méta-analyse, les auteurs proposent une logique dans l'apparition des deux symptômes avec une dépression qui apparaîtrait en premier, suivie de l'anxiété qui se manifesterait alors comme comportement compensatoire. Ces auteurs proposent que la présence des deux symptômes au premier stade de la maladie pourrait s'expliquer par la conscience du patient de la perte de ses capacités fonctionnelles et que leur diminution aux stades modéré et sévère se déroulerait en parallèle de la perte progressive de cette conscience (Botto et al., 2022).

En conclusion, parmi les SPCD, la dépression, l'apathie et l'anxiété apparaissent comme des composantes centrales et interdépendantes de la MA. Leur cooccurrence soutient l'importance d'une démarche diagnostique qui tienne compte de

l'évaluation de chacune et d'une compréhension plus nuancée de leurs manifestations lors de la progression de la maladie. De manière plus particulière, l'idée d'une dépression propre à la MA, ou qui doit être diagnostiquée différemment n'est pas neuve puisqu'elle a fait l'objet d'un premier consensus au sein de l'Institut national de santé mentale aux États-Unis (NIMH) en 2002. Par l'intermédiaire d'un groupe de travail spécifique (Jason et al., 2002) le NIMH avait alors proposé des critères provisoires de mesure de la dépression dans la MA (dAD), inspirés du DSM IV.

Partant des critères du DSM IV, le NIMH (voir figure 8.1) apportait quatre modifications/adaptations majeures ; premièrement, le nombre de symptômes nécessaires au diagnostic était réduit à 3 (au lieu de 5), deuxièmement, le nombre de symptômes possibles passait de 9 à 11 pour intégrer l'irritabilité et l'isolement social ; troisièmement, les symptômes ne devaient plus être constatés presque tous les jours, et quatrièmement, le symptôme d'anhédonie (perte d'intérêt et de plaisir) fut transformé pour mieux refléter la notion de déclin des affects positifs et du plaisir ressenti en réponse à des contacts sociaux ou à des activités habituellement plaisantes. Ces critères diagnostiques spécifiques ne sont pas encore largement utilisés dans la littérature mais plusieurs auteurs ont montré que leur utilisation modifiait le taux de prévalence de la dépression dans la MA, le faisant passer de 22% à 54% (Chiu et al., 2012 ; Jason et al., 2002 ; Starkstein & Mizrahi, 2006 ; Teng et al., 2008).

TABLE 2. Comparison of depression of Alzheimer disease (AD) with Major Depressive Episode

	Major Depressive Episode	Depression of AD
Number of symptoms required	Five (or more) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning.	Three (or more) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning.
Caveat	Do not include symptoms that are clearly due to a general medical condition, or mood-incongruent delusions or hallucinations.	Do not include symptoms that, in your judgment, are clearly due to a medical condition other than AD or are a direct result of non-mood-related dementia symptoms (e.g., loss of weight due to difficulties with food intake).
Symptoms	1. Depressed mood most of the day, nearly every day, as either indicated by subjective report or observation of others 2. Markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day (either 1 or 2 are required) 3. Significant weight loss when not dieting or weight gain, or decrease or increase in appetite nearly every day 4. Insomnia or hypersomnia nearly every day 5. Psychomotor agitation or retardation nearly every day 6. Fatigue or loss of energy nearly every day 7. Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt nearly every day 8. Diminished ability to think or concentrate 9. Recurrent thoughts of death, recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide	1. Clinically significant depressed mood (e.g., depressed, sad, hopeless, discouraged, tearful) 2. Decreased positive affect or pleasure in response to social contacts and usual activities (either 1 or 2 are required) 3. Disruption in appetite 4. Disruption in sleep 5. Psychomotor changes (e.g., agitation or retardation) 6. Fatigue or loss of energy 7. Feelings of worthlessness, hopelessness, or excessive or inappropriate guilt 8. Diminished ability to think or concentrate 9. Recurrent thoughts of death, suicidal ideation, plan, or attempt 10. Social isolation or withdrawal 11. Irritability
Other considerations	Does not meet criteria for a Mixed Episode. The symptoms are not better accounted for by Bereavement.	All criteria are met for Dementia of the Alzheimer Type (DSM-IV-TR). The symptoms are not better accounted for by other conditions, such as Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder, Bereavement, Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, Psychosis of Alzheimer Disease, Anxiety Disorders, or Substance-Related Disorder.
Physiological rule-out	The symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse or a medication), or a general medical condition (e.g., hypothyroidism).	The symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse or a medication).
Functional impairment	The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.	The symptoms cause clinically significant distress or disruption in functioning.

Figure 8.1 – Critères diagnostiques entre la dépression dans la MA (NIMH-dAD) et l'épisode dépressif majeur issu de Olin et al. (2002)

8.3 Revue de littérature

Nous présentons ici une revue systématique de la littérature qui avait pour but de chercher, dans les études existantes, les informations disponibles sur le type de symptômes dépressifs qui sont rencontrés dans la MA. La recherche d'information a suivi deux questions principales. La première interroge quels sont les symptômes dépressifs (parmi les neuf qui peuvent constituer un épisode dépressif majeur selon le DSM 5 ou les traits comorbides d'anxiété et d'apathie) qui seront les plus fréquents chez les patients atteints de la MA. La seconde est la recherche d'une possible régularité dans l'ensemble de symptômes dépressifs rencontrés aux différents stades de la MA. Cette revue s'est concentrée sur les articles permettant d'extraire de l'information sur des groupes de patients atteints de MA, du stade léger au stade sévère. Lorsque des informations étaient également comprises pour le TCL, celles-ci ont également été intégrées dans la revue (mais sans avoir été un critère de recherche dans le processus de revue).

ARTICLE : Invernizzi, S., Bodart, A., Vantwembeke, C., Uyttersprot, A., Simoes Loureiro, I., Lefebvre, L. (2024). Depressive Symptoms in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment : Prevalence, Patterns, and Assessment Discrepancies Across Stages. A systematic Review (Non publié)

8.3.1 Abstract

Aims : The prevalence and clustering of depressive symptoms are increasingly recognized as specific to Alzheimer's disease (AD). This literature review examines articles focusing on groups of patients with AD, spanning mild to severe stages. While information on the mild cognitive impairment (MCI) stage was included, it was not a primary criterion in the review process. The review addresses two key questions : (1) Are depressive symptoms more frequent in the different stages of AD? and (2) does the profile of depressive symptoms remain consistent as the disease progresses from MCI to the severe stage?

Method : Following the PRISMA guidelines for systematic reviews, 1,638 identified studies were screened and, after removing duplicates and excluding those not meeting the criteria, 37 papers were ultimately included, representing the results at depressive scales for 17149 AD patients and 1760 MCI patients, with detailed staging reports for 3099 AD patients.

Results : Depression and anxiety are highly prevalent in both MCI and AD, with symptoms such as dysphoria and apathy being more common than sleep and appetite disturbances. Apathy and depression show distinct trajectories : apathy increases significantly

as patients progress from amnesic MCI (aMCI) to AD, while depression tends to decline in moderate and severe stages. In contrast, apathy becomes more pronounced in the later stages of AD. Sleep disturbances play a key role in the progression of other symptoms, alongside factors such as gender, cognitive decline, social background, and residential status. However, differences in assessment tools complicate the evaluation of depressive symptoms. Self-reported assessments often underestimate symptoms in advanced AD, whereas informant-based assessments may overestimate them.

Limitations and conclusion : This review faced several limitations, including the fact that, since most of the reviewed studies used the NPI-Q, limited information is available on depressive symptoms such as boredom, social withdrawal, and cognitive difficulties. Also, few information was available about the timing of onset, which restricted the investigation of depression as a potential early indicator of AD. Despite these challenges, the study identified recurring patterns of depressive symptoms in AD, such as depressed mood, apathy, and sleep disturbances, while highlighting the significant role of anxiety, particularly in the early stages. The findings underscore the complexity of depressive manifestations in AD and the need for stage-specific diagnostic and treatment strategies. Furthermore, the review highlights the necessity of more detailed research on depressive and anxious symptoms to enhance diagnostic precision and improve patient outcomes.

8.3.2 Introduction

AD is a major neurocognitive disorder, accounting for 60 % to 70 % of progressive cognitive impairment cases in elderly patients (Cummings & Cole, 2002). It is characterized by a neurodegenerative process that leads to cognitive decline, reduced ability to perform daily activities independently, and behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), including depression, which significantly impacts on the quality of life of both patients and their caregivers. Mild cognitive impairment (MCI), classified as a minor neurocognitive disorder, may remain stable without progressing to a major cognitive disorder. However, it is associated with an increased risk of developing AD, particularly in its amnesic form (aMCI) (Petersen, 2016). The neurodegenerative process in AD can span up to 20 years. To monitor disease progression, various staging frameworks have been proposed, including those based on biomarker changes (Braak & Braak, 1991 ; Janelidze et al., 2020) and others focusing on cognitive decline (Braak & Braak, 1991 ; Janelidze et al., 2020). Until the early 2010s, disease progression was typically described in four stages : MCI, mild, moderate, and severe stages (Kraemer et al., 1998 ; Reisberg et al., 2010). In 2024, a revised framework identified six distinct stages of cognitive decline (Jack Jr. et al., 2024). Notably, evidence sug-

gests that MCI patients presenting with BPSD, such as depression, apathy, and anxiety, have a higher likelihood of conversion to AD compared to those with cognitive impairment alone (Palmer et al., 2007). Depression has been highlighted as a predictor of this conversion (for review, see Invernizzi et al., 2021).

Depression is a mental disorder characterized by persistent feelings of sadness, a loss of interest or pleasure, and a range of emotional and physical symptoms that can significantly interfere with daily functioning (Fried & Nesse, 2015). According to DSM 5, a diagnosis of depression requires at least five of the nine diagnostic symptoms to persist for at least two weeks, representing a change from prior functioning. The primary symptoms include a depressed mood or anhedonia (loss of interest or pleasure). Secondary symptoms may involve significant weight or appetite changes, sleep disturbances, psychomotor agitation or retardation, fatigue, feelings of worthlessness or excessive guilt, difficulty concentrating, and recurrent thoughts of death. These symptoms must cause significant distress or impair social, occupational, or other areas of functioning and cannot be attributed to substance use or a medical condition (American Psychiatric Association, 2013).

Depressive symptoms can be assessed using various depression scales (see Fried et al., 2022, for a review). In the context of late life, adapted rating scales such as the Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage, 1988) or the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) (Eaton et al., 2004) are recommended. When measuring depression in AD, researchers often use scales designed for behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), such as the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) (Cummings et al., 1994). The NPI-Q evaluates 12 neuropsychiatric domains : delusions, hallucinations, agitation / aggressiveness, depression / dysphoria, anxiety, euphoria / exaltation, apathy / indifference, disinhibition, irritability / emotional instability, aberrant motor behaviors, sleep disturbances, and appetite / food intake disorders.

Although the NPI-Q provides valuable information on depressed mood, lack of motivation, apathy, and sleep or eating disturbances, it does not comprehensively cover all depressive symptoms listed in the DSM 5. In 2007, the European Alzheimer's Disease Consortium recommended categorizing BPSD into three subdomains : mood disorders, psychotic disorders, and hyperactivity disorders (Aalten et al., 2007 ; Roberts et al., 2006). Symptoms of depression/dysphoria, along with anxiety and apathy/indifference, are included within the mood disorders subdomain (Aalten et al., 2003 ; Frisoni et al., 1999). Anxiety frequently co-occurs with

depressive symptoms in AD, as demonstrated by a meta-analysis of 34 studies on their neuroanatomical correlates (Botto et al., 2022). Apathy is another prevalent symptom, affecting 24 % to 85 % of individuals with AD (Leung et al., 2021) and 10.7 % to 44.8 % of those with mild cognitive impairment (MCI) (Lanctôt et al., 2023). Unlike anxiety, which is often comorbid with depression (Botto et al., 2022; Leung et al., 2021), apathy is sometimes considered a depressive symptom (Benoit et al., 2008; Lanctôt et al., 2023; Landes et al., 2005; Leung et al., 2021). Apathy, defined as a diminished capacity for initiative and interest accompanied by a loss of motivation, closely resembles anhedonia, a core symptom of depression in DSM 5. Anhedonia is characterized by a markedly diminished interest or pleasure in almost all activities (Watson et al., 2020), highlighting overlapping features between the two concepts. To account for apathy, the GDS includes items targeting this symptom, such as : “Have you lost interest in most of your activities?”, “Would you rather stay at home than go out and do new things?”, and “Do you feel full of energy?”(Lanctôt et al., 2023).

In 2002, the U.S. National Institute of Mental Health (NIMH) produced preliminary criteria for the diagnosis of depression in AD (Jason et al., 2002), based on the DSM IV. The NIMH has made four key adjustments compared to the DMS criteria : (1) reducing the number of required symptoms from five to three, (2) expanding the list of symptoms from nine to eleven, including irritability and social withdrawal. Another adjustment was (3) allowing for the daily non-presence of symptoms and (4) modifying the anhedonia criterion to better reflect diminished positive affect in social interactions. Several studies have used these criteria and have therefore increased the prevalence of AD-related depression (Chiu et al., 2012; Jason et al., 2002; Starkstein & Mizrahi, 2006; Teng et al., 2008).

Based on current research (Jorm, 2000; Jorm, 2001; Lehrner et al., 2014; Panza et al., 2010; Shdo et al., 2020; Zahodne et al., 2014), several critical questions remain unanswered regarding whether a distinct form of depression is inherent to AD. First, how can LLD unrelated to neurodegeneration be differentiated from depression caused by AD? What specific criteria are required to distinguish these two types? Additionally, what are the characteristic depressive symptoms in AD compared to LLD without cognitive impairment, and how can these differences assist in diagnosing AD? For instance, Shdo et al. (2020) identified key depressive symptom patterns that differentiated AD patients from those with other dementias. They noted that AD patients exhibited significant “worry about cognitive functioning” but lower levels of “general worry”, “withdrawal tendencies”, and “hopelessness.” However, further data are necessary to confirm and refine these

findings.

Another critical question is how the timing of the first onset of depression in a patient's life influences the diagnosis of AD (Jorm, 2001; Lehrner et al., 2014; Panza et al., 2010; Zahodne et al., 2014), and whether late-onset depression is related to the prodromal phase of AD. Furthermore, how does the severity of depressive symptoms impact the clinical presentation of AD, and how can we explain the contradictory findings regarding research establishing the relationship between severe depressive symptoms and AD (Defrancesco et al., 2017; Kida et al., 2016), and the others that do not (Ohanna et al., 2011)? Reaching this distinction is important as depressive symptoms caused by AD would not evolve in the same path as LLD when it happens out of a neurodegenerative framework, or react equally to pharmaceutical care (Leyhe et al., 2017).

8.3.3 Aim and objectives

This literature review aimed to identify specific indicators that distinguish depressive symptoms as part of AD from LLD unrelated to a neurodegenerative framework. The review focused on studies examining patients with AD at various stages, from mild to severe. While the inclusion of MCI was not a search criterion, when studies additionally provided information on depressive symptoms in MCI, these were integrated into the analysis. Through a comprehensive review of published studies measuring depressive symptoms in patients diagnosed with AD, this article sought to address two main questions : (1) Which depressive symptoms, among the nine criteria for a major depressive episode (MDE) according to the DSM 5, as well as comorbid traits like anxiety and apathy, are most frequent in patients with AD? (2) Can a consistent pattern of depressive symptoms be observed during the mild to moderate stages of AD?

To answer these questions, the review concentrated on three key areas : identifying depressive symptom patterns specific to AD, examining the history of depression with a focus on the age of first onset, and exploring neuropsychiatric comorbidities such as anxiety and apathy. As mentioned, although the inclusion of MCI-specific studies was not a primary criterion, data on depressive symptom patterns in MCI were included when available, enriching the analysis.

8.3.4 Methods

Protocol and registration We followed the PRISMA guidelines for reporting on this systematic review (Liberati et al., 2009; Moher et al., 2009). This review protocol was developed following the procedures outlined in the Cochrane Handbook for systematic reviews (Deeks et al., 2013) and registered on PROSPERO 2023 CRD42023470852.

Inclusion / Eligibility criteria

Types of participants : We included articles that examined at least one group of patients with mild-to-moderate AD and provided a diagnosis based on established criteria, such as those from the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA; McKhann et al., 2011), the DSM-IV or DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013), or the National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA; Guo et al., 2013). The disease stage was validated either by explicit declaration using these criteria or through scores on standardized scales such as the Clinical Dementia Rating (CDR; Morris, 1994), the Reisberg Global Deterioration Scale (r-GDS; Reisberg et al., 1982), or the Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 2001). We excluded articles that focused solely on caregivers rather than patients. The absence of a comparator group was not considered an exclusion criterion. While this review concentrated on studies covering AD from mild to severe stages, data on MCI were included when available, even though MCI was not a specific search criterion during the review process.

Types of interventions and study design : The type of intervention was not a criterion for inclusion, provided the articles reported baseline outcomes prior to any intervention. Consequently, the selected studies encompass a variety of designs, including multicenter prospective studies, retrospective studies (some specifically based on clinical data), cross-sectional studies, longitudinal studies, and multicenter prospective cohort studies. All articles were required to be peer-reviewed and published after 2010.

Types of outcomes : The first primary outcome was the identification of AD, including methods used to confirm the diagnosis and details specifying the stage of the disease. Articles were assessed for diagnostic confirmation through approaches such as medical history, physical and neurological examinations, and imaging studies (e.g. computed tomography, magnetic resonance imaging, or fluorodeoxyglucose positron emission tomography). Information on the disease stage was obtained from results on dementia screening scales, including CDS, r-GDS and MMSE. The second primary outcome focused on depressive symptoms, examining the frequency of items on depression scales

and reports of DSM 5 symptoms for MDE (e.g. apathy, depressed mood, eating or sleeping disturbances, agitation) as documented in tools like the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q). Traits commonly comorbid with depression, such as anxiety, were also considered. Secondary outcomes included data on depressive symptoms in MCI, details about the onset of depression, and the severity of depressive symptoms.

Excluded studies : During the screening process, we excluded studies that did not provide detailed information on items from depressive or psychiatric scales or, alternatively, did not include relevant data about depression, such as the time of onset or recurrence. Studies with unclear diagnostic criteria were also excluded. Research was further excluded if it focused on unrelated outcomes or populations. Additionally, we excluded records that were theoretical articles, systematic reviews, studies that provided only biological data, or studies lacking experimental data.

Identification and selection of studies : We conducted our search in PubMed, Scopus, and ProQuest databases, using the following search formulas : For PubMed and ProQuest : [(depressive symptoms OR depression scale OR history of depression) AND title (Alzheimer OR DAT OR AD) AND abstract (depression OR depressive OR depressed OR mood disorder)]. For Scopus : [ALL FIELDS (depressive AND symptoms) AND ARTICLE TITLE (Alzheimer) AND in ABSTRACT, TITLE, KEYWORDS (depression OR depressed OR depressive OR mood AND disorder)] The search was limited to articles published between 2010 and 2024. Additionally, we reviewed the reference lists of relevant manuscripts and previous literature reviews to identify other studies that met our inclusion criteria.

Study selection : The first author (SI) initially screened all titles and abstracts of studies to determine their relevance to this study. Any studies that could be excluded based solely on their title were discarded. The remaining articles were then screened further by reviewing either the abstracts or the full articles to check for the presence of relevant data necessary for the review. Articles lacking relevant data were excluded at this stage. The full texts of the remaining references were then examined by two authors (SI and CV) for a more thorough assessment of the study inclusion criteria. Both SI and CV independently reviewed each full text to evaluate its validity for the review. Disagreements were resolved through discussion and consultation with the senior authors.

Data extraction and management : We extracted the following information from the articles analysed : Information about the article (title, first author, year of publication, type of the study, country in which study was conducted, type of statistical analysis, exclusion criteria), information about the data (depression rating scale, N par-

ticipants, N women, report of previous episodes of depression, duration of the disease for AD, reports about medication, reference for the AD diagnosis or the MCI diagnosis, report of the stage of AD, age, MMSE scores, education, general score at the depression scale) and details of frequency, percentage or severity of the scores at the items of the depression or BDSP scales.

To illustrate demographic data distributions across the different studies, we adapted certain rankings or median formulations into proxy versions to enable the treatment of all data as means and standard deviations, or to extract proxy values based on graphical representations. No statistical analyses or effect size calculations were performed on these data. A comparative view of the original data as presented in the articles and the adapted data can be found in the "adapted data" table, where values not exact are marked with an index (~).

Outcomes : The data to be processed in the results will include information on depressive symptoms, as well as symptoms that are comorbid with depression, expressed as the percentage of patients affected, their frequency (mean and standard deviation), or their severity (mean and standard deviation). This information will be related to the diagnosis and stage of the disease, as well as the level of cognitive decline. However, there will be no statistical processing of these data due to the high heterogeneity across studies and the imprecision of the values. The results will also refer to the specific conditions of the included studies.

Risks of bias : This research involves several risks of bias that will be considered in the analysis of the extracted data and the discussion of the results. Firstly, although the inclusion criteria were clearly defined, such as excluding studies that did not provide details about items in the depression scales, this could inadvertently exclude relevant studies that did not explicitly report this information but could have provided important data on the pattern of depressive symptoms in patients with AD. To address this, we have included psychiatric symptom inventories (NPI-Q). While these inventories do not provide the detailed information expected from a depression scale, they offer relevant insights into depressive symptomatology (e.g. changes in eating or sleeping habits, agitation, or psychomotor slowing) and common comorbid features of depression, such as anxiety or apathy.

Secondly, there is a risk of evaluation bias introduced by the widespread use of the NPI-Q across many studies. A review relying heavily on a single tool may not fully capture the diversity of depressive symptoms, potentially underestimating or overestimating the prevalence of certain symptoms (Liew, 2020).

A third risk is publication bias, a common issue in reviews, where only published stu-

dies are included. These are often studies with significant or positive findings, which may introduce a bias favoring specific findings regarding the prevalence or nature of depressive symptoms in patients with AD. However, we believe this bias will be limited in the current study since the data extracted are not the primary focus of the studies, but rather secondary demographic measures collected by the authors; this implies that the orientation of these data was not a determinant of their publication.

To classify studies based on their relevance to the populations under consideration, we examine factors such as previous episodes of depression, the duration of AD, medication, exclusion criteria, diagnosis criteria, and reporting of the AD stage. The absence of these details is noted as bias in the table presenting the articles included.

This review is descriptive, not a meta-analysis, as the data are not suitable for this type of synthesis. Despite the presence of similar scores across different studies and the use of the same diagnostic criteria, significant variation in study designs introduces heterogeneity in the results, making it challenging to synthesize the data meaningfully in terms of effect size.

Reports : The identified potentially relevant studies, resulting from the searches on the abovementioned databases, were 1638. Of these, 901 were on Scopus, 279 on Proquest and 458 on PubMed. After comparison of the databases, 439 duplicates were removed. Screening titles and abstracts, 1084 studies were identified as not meeting the inclusion criteria or fulfilling almost one exclusion criterion and were excluded. Then, the full texts of the 108 articles considered relevant for the inclusion in the review were analysed. Of those, 71 were excluded because they did not meet the inclusion criteria, or they meet almost one exclusion criterion. Finally, 37 papers were included in the systematic review after the end of the screening process. The selection procedure is represented through Figure 8.2.

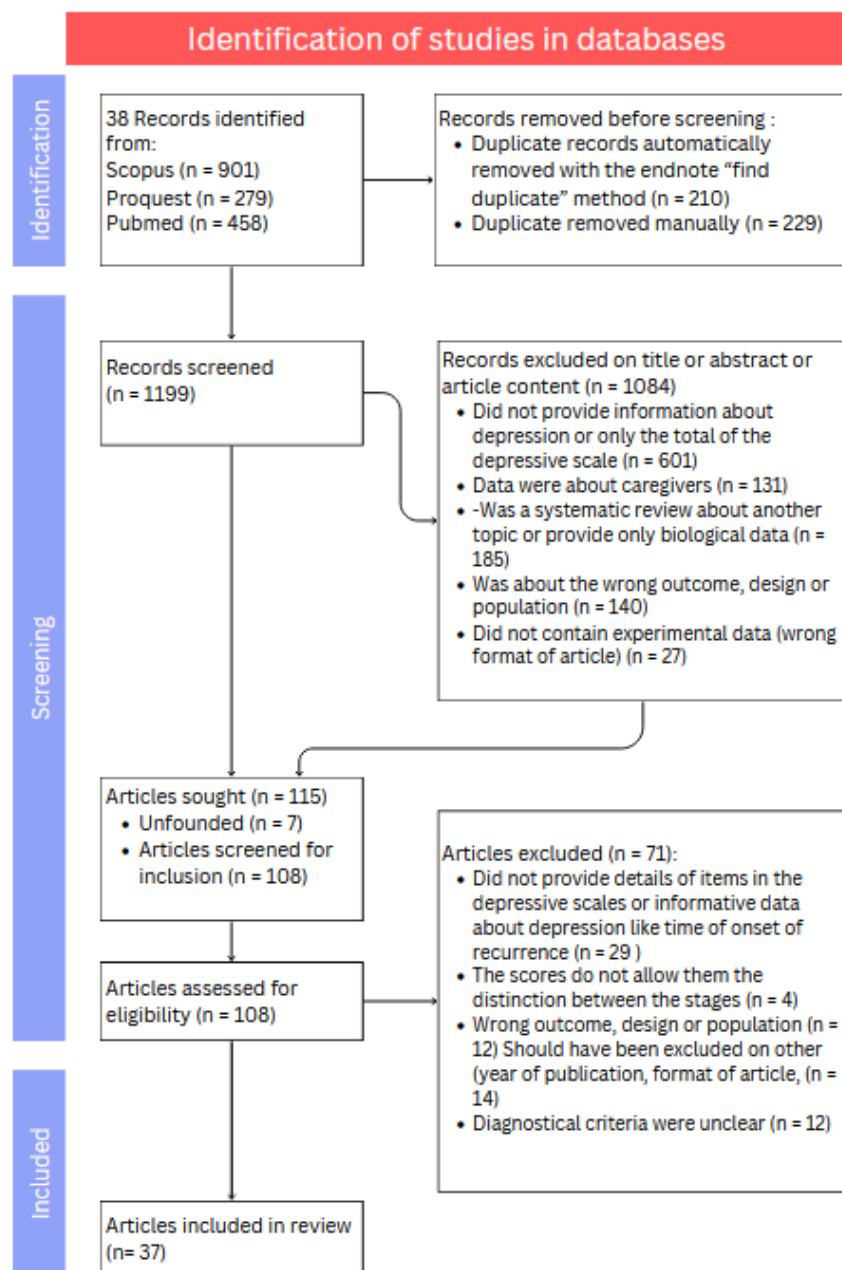


Figure 8.2 – Flowchart

Study design : On the 37 studies, 21 had a cross-sectional design, two were longitudinal with a pharmacological test, one was a prospective study, on a multicentric cohort and 13 were a retrospective review on clinical data.

Samples : The sample represents 17149 patients diagnosticated with AD and 1760 patients diagnosticated with MCI. Among the AD patients, the articles did not report a concern about the separation of the patients between stages for 14050 of them (but almost always reported the level of general cognitive decline with means and standard deviations of the MMSE, r-GDS or CRD scores); 929 AD patients were reported as being at the early stage, 1264 at the mild stage, 860 at the moderate stage and 46 at the severe stage.

Threshold for AD stages and MCI according to dementia scale : In the selected articles of this review, three references for the staging of AD and MCI according to dementia screening tools can be found. Some correspondences need to be clarified. For cognitive decline, this review will refer to Reisberg et al. (2010,2024), which proposes a unified approach to the stages of disease progression discussed by various sources. The framework is identified by linking clinical stages of cognitive impairment with three scoring systems : the Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993), the Global Deterioration Scale (r-GDS) (Reisberg et al., 1982), and the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975). At the MCI stage, the CDR rises to 0.5, the r-GDS to 3, and the MMSE score ranges from 24 to 28. At mild dementia, the CDR score is 1, the r-GDS stage is 4, and MMSE scores range from 15 to 23. In the moderate dementia stage, the CDR score is 2, the r-GDS stage is 5, and MMSE scores range from 8 to 14. Finally, in the severe dementia stage, the CDR score reaches 3, the r-GDS stage is 6 or 7, and MMSE scores are below 8 (Kraemer et al., 1998; Reisberg et al., 2010).

8.3.5 Results

In the supplementary material provided on OSF, Table S1 presents the 37 articles included in the review, listed in the orthographic order of their first author. This table shows, for each article, the title, first author and year of publication, a summary of its purpose and the risks of bias identified in relation to the intended use of the data for this review. Risks of bias are noted as “medication” (non-control of medication), “AD onset” (duration of disease not reported), “AD diagnosis” (absence of diagnosis criteria for AD or MCI), “AD stage” (absence of precision about stage or cognitive impairment measure) and “depression history” (lack of information or control about history of depression). Table S2 presents the cha-

racteristics of the groups in the study with information about the stage of AD, the size of the samples, the MMSE scores and the level of education.

Clusters of symptoms in MCI and MCI converting to AD

This section reviews studies that investigate symptom clusters in MCI and, when available, their influence on conversion to AD (see Figure 8.3 in page 255).

Using the NPI-Q, (Di Iulio et al., 2010) compared two subtypes of MCI : amnesic MCI (aMCI), dominated by memory impairment, and multiple-domain MCI (mdMCI), affecting multiple cognitive domains beyond memory (Wee et al., 2012). They found higher prevalence rates of depression (mdMCI : 75 %; aMCI : 51.72 %), apathy (mdMCI : 47.06 %; aMCI : 36.21 %), and anxiety (mdMCI : 64.71 %; aMCI : 48.28 %) in mdMCI. When patients progressed to AD, the prevalence of apathy (84.87 %) and depression (78.15 %) increased, while anxiety remained relatively stable (66.4 %). Additionally, disturbances in appetite and sleep were present across all pathological groups and positively correlated with cognitive decline.

A similar approximation, measured with the NPI-Q, of prevalent depression (50 %), apathy (40 %), anxiety (50 %), night disturbances (25 %), and appetite disturbances (10 %) was found in aMCI by Serra et al. (2010). Using a cohort of patients with broadly defined MCI, Ramakers et al. (2013) found that depression (21 %) and apathy (18 %) were more prevalent than anxiety (13 %) and sleep disturbances (14 %). This pattern of prevalence, with depression and apathy being more common than anxiety and sleep disturbances, was similarly observed in MCI populations by Fuller et al. (2020).

In a separate study, Ramakers et al. (2010) conducted a 10-year follow-up of 204 MCI patients, 79 of whom converted to AD. They reported unexpected findings : higher baseline levels of anxiety, depression, sleep disturbances, and apathy appeared to be associated with a lower probability of conversion to AD. The symptoms were assessed using the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D; Hamilton, 1986), with items grouped into clusters : anxiety (items 9, 10, 11, 15, 17), depression (items 1, 2, 3, 7, 8), sleep disturbances (items 4, 5, 6), and apathy (items 7, 8, 9). Despite the initial association, by the end of the follow-up, all symptoms were more prevalent among participants who had converted to AD. The authors acknowledged several methodological limitations that challenge the generalizability of their findings. First, the diagnostic criteria for MCI were restricted to patients scoring 2 or 3 on the GDS. Second, the potential presence of

baseline major depression was not controlled for in the inclusion or exclusion criteria.

Hu et al. (2015) conducted a neuroanatomical study on MCI patients who later converted to AD. Using NPI-Q measurements, they found that converters were more likely to exhibit symptoms of depression (24.4 % vs. 16.8 % in non-converters), anxiety (26.8 % vs. 16.8 %), and apathy (17.1 % vs. 12.6 %). Additionally, their analysis revealed that depression in AD was associated with a reduction in grey matter volume in the left middle frontal cortex, extending into the superior frontal cortex.

Mossaheb et al. (2012) reported that among MCI patients who converted to AD, sleep disturbances were the most prevalent baseline symptom, affecting 27.7 % of these individuals (classified according to DSM-IV criteria). In a two-year follow-up study of 5,617 community-dwelling individuals aged over 65, Norton et al. (2019) explored depressive symptoms as predictors of pre-AD status. Participants were categorized at baseline as depressed or non-depressed based on the CES-D scale threshold (score ≥ 16). The study found that somatic symptoms, dysphoria, and interpersonal challenges were significantly associated with pre-AD status in women. In this context, “interpersonal challenges” as defined by the CES-D, refer to difficulties in social interactions, such as feelings of loneliness, perceived rejection, or relationship conflicts.

Rosenberg et al. (2013) analyzed data from 3,962 individuals diagnosed with MCI in the National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) cohort, of whom 24.9 % converted to AD within an average of 1.16 years. Their findings indicated that depressive symptoms measured by the GDS were associated with a higher risk of conversion to AD, whereas this relationship was not observed with NPI-Q measurements.

Author(s)	Stage(s)	Symptom of Depression	Symptom of Apathy	Symptom of Anxiety	Symptom of Sleep Disturbances
Di Iulio et al. (2010)	mdMCI	Prevalence of 75 %	Prevalence of 47.06 %	Prevalence of 64.71 %	Present in all pathological groups, positively correlated with cognitive decline
Di Iulio et al. (2010)	aMCI	Prevalence of 51.72 %	Prevalence of 36.21 %	Prevalence of 48.28 %	Present in all pathological groups, positively correlated with cognitive decline
Serra et al. (2010)	aMCI	Approximative prevalence of 50 %	Approximative prevalence of 40 %	Approximative prevalence of 50 %	Approximative prevalence of 25 %
Ramakers et al. (2013)	Unprecise MCI	Prevalence of 21 %	Prevalence of 18 %	Prevalence of 13 %	Prevalence of 14 %
Fuller et al. (2020)	MCI	Depression/Apathy reported as more prevalent than Anxiety/Sleep Disturbance			
Ramakers et al. (2010)	MCI	Higher baseline levels associated with lower probability of conversion			
Ramakers et al. (2010)	MCI (End of Follow-up)	More prevalent in converters to AD			
Hu et al. (2015)	MCI (Converters)	Prevalence of 24.4 %	Prevalence of 17.1 %	Prevalence of 26.8 %	No Info Reported
Hu et al. (2015)	MCI (Non-converters)	Prevalence of 16.8 %	Prevalence of 12.6 %	Prevalence of 16.8 %	No Info Reported
Mossaheb et al. (2012)	MCI (Converters)	No Info Reported	No Info Reported	No Info Reported	Prevalence of 27.7 %
Norton et al. (2019)	Pre-AD (Women)	Associated with somatic symptoms, dysphoria, and interpersonal challenges	No Info Reported	No Info Reported	No Info Reported
Rosenberg et al. (2013)	MCI	Relationship identified with GDS, not NPI	No Info Reported	No Info Reported	No Info Reported

Figure 8.3 – Articles about MCI

Clusters of symptoms in pre-Onset and early stage of AD

The studies presented in figure 8.4 (page 258) show a contrast in the prevalence and impact of symptoms across different stages of AD, with depression being more prevalent in the early stages and apathy becoming more prominent as the disease progresses. Before the onset of AD, Laganà et al. (2022) identified depression and apathy as the most prevalent symptoms in a cohort of 1925 patients. Exactly five years post-onset, apathy (44.3%) and irritability/affective lability (37%) became more common, while more than five years after onset, agitation (15.9%) and irritability (12.8%) dominated.

In early AD, apathy, depression, and anxiety are frequently observed with apathy being the most prevalent symptom. De Mauléon et al. (2019) reported the coexistence of apathy (51.2%) and depression (45.67%), followed by anxiety (37.45%) in 1375 patients. Chen et al. (2018) also found apathy (44%) to be the most prevalent symptom, followed by depression (37%), anxiety (27%), and sleep disturbances (33%). So does Anor et al. (2017) whom highlighted apathy (51.9%) as the most frequent symptom in 92 mild AD patients (MMSE : 21.7 ± 6.4), followed by depression (36.4%), anxiety (27%), and sleep disturbances (31.7%). And so did Iravani et al. (2022) that noted extremely high prevalences of apathy (91%), depression (78.6%), anxiety (72.6%), and night disturbances (66.7%) in 85 patients with recent-onset AD (5.29 ± 3.26 years); however, in this research, cognitive decline staging was not specified. In contrast, Palmqvist et al. (2012), studying 259 mild AD patients (MMSE : 21.4 ± 5), identified depression (55%) as the most prevalent symptom, followed by anxiety (33%) and apathy (31%).

Clusters of symptoms at moderate stage of AD

At the moderate stage, symptoms of apathy, depression, and anxiety remain prevalent. Chen et al. (2018) reported that in moderate AD, apathy (51%), depression (44%), anxiety (39%), and sleep disturbances (28%) were the most common symptoms, similar to their findings in mild AD. Bandyopadhyay et al. (2014) found in a study of 50 patients (MMSE 14.54 ± 3.1) that agitation (18%) was more prevalent than sleep disturbances (16%) or depression (12%). Cheng et al. (2012) assessed the “mood disturbance” subsyndrome (NPI-Q symptoms of dysphoria/depression, anxiety, sleep disturbances, appetite changes, and apathy) in mild to moderate AD. They found these disturbances affected 59.4% of mild-stage patients and 77.2% of moderate-stage patients, with no significant differences between stages. However, Ballarini et al. (2016) suggested a distinction between

an apathetic subsyndrome (apathy and appetite changes) and an affective subsyndrome (depression and anxiety) in early-onset AD (EOAD).

Evolution of symptoms at severe stage of AD

Bliwise et al. (2011), using NPI-Q data, observed a higher prevalence of depressive symptoms (48%) in AD patients with sleep disturbances compared to those without (33%), particularly in severe stages. Similarly, Kabeshita et al. (2017) compared groups with and without sleep disturbances across all stages, finding a progressive increase in apathy for patients with sleep disturbances from early (76%) to severe stages (92.3%).

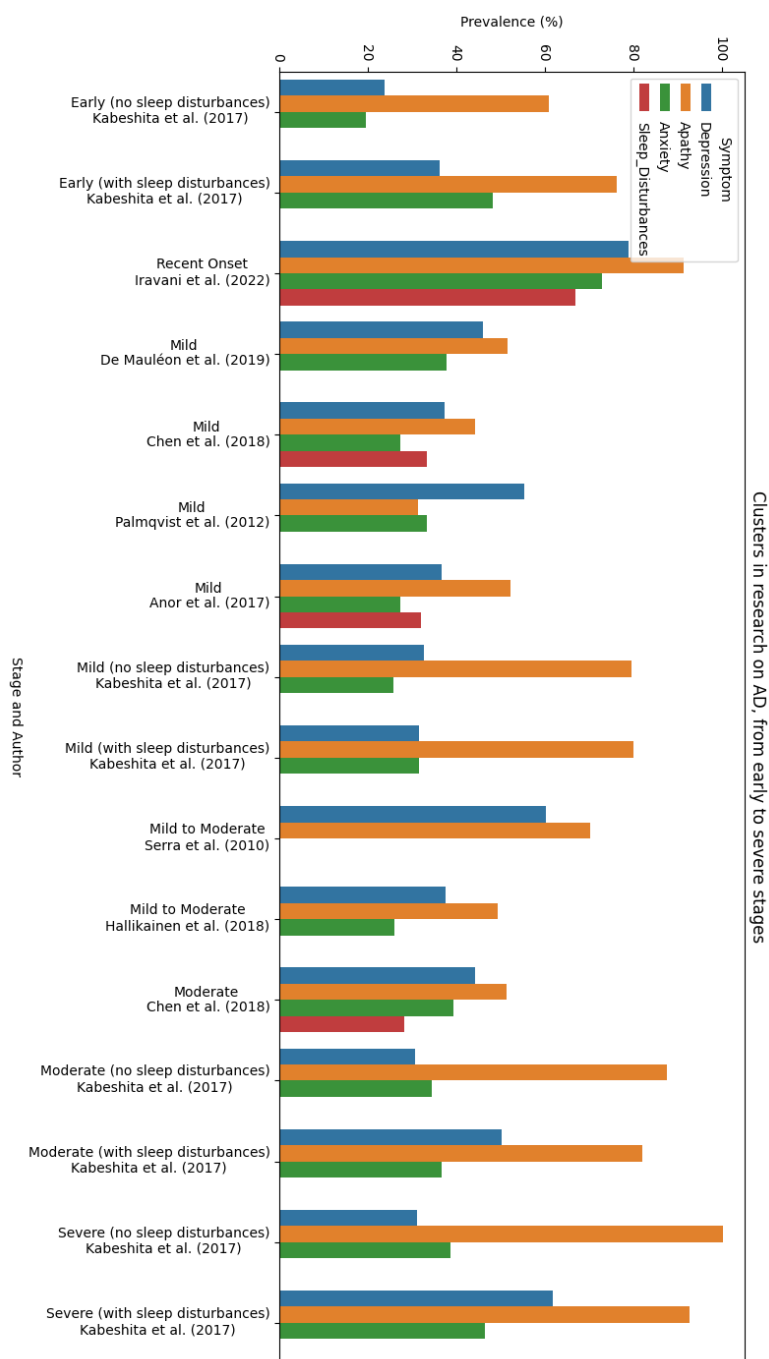


Figure 8.4 – Symptoms frequency in AD

Cluster of symptoms when AD is of early onset

This section explores the symptoms associated with EOAD across different stages of the disease. Yoon et al. (2016) conducted a factor analysis on responses to the GDS 15, identifying three factors that explained 54 % of the variance : "hopelessness and ominousness", "unhappiness and dissatisfaction", and "monotony and lack of energy". A comparison across the stages of AD (early, mild, moderate) showed that only the "unhappiness and dissatisfaction" factor differed significantly, with fewer symptoms in the moderate stage. An analysis of the evolution of results for each individual item demonstrated that the three most prevalent statements confirmed across stages were "dropped many activities and interests", "more problems with memory than others", and (not being) "full of energy". The symptom of "memory problem" paradoxically decreased as the disease progressed. In patients with early-stage EOAD, the likelihood of experiencing at least one of the two depressive symptoms ("feel pretty worthless" and "situation is hopeless") was approximately half compared to those with mild-stage EOAD. Specifically, the odds were higher for "feel pretty worthless" and "situation is hopeless". Additionally, patients with moderate-stage EOAD experienced twice as much of the symptom "prefer to stay at home" compared to those with mild stage EOAD.

With a small group of young patients (mean age : 58.55 ± 5.06 years) and mild EOAD (MMSE : 20.87 ± 6.33), Ballarini et al. (2016) distinguished an apathetic subsyndrome (symptoms of apathy and eating disturbances) from an affective subsyndrome (depression and anxiety). The apathetic subsyndrome was more prevalent (74 %) compared to the affective subsyndrome (63 %). Similarly, with a group of younger patients (mean age : 59.0 ± 3.8 years) with EOAD, Tanaka et al. (2015) found that the symptom of apathy was the most prevalent at every stage (76.4 % in mild, 82.4 % in moderate, 100 % in severe), followed by depression and anxiety, both decreasing at the severe stage (depression : 41.8 % in mild, 47.1 % in moderate, 25 % in severe; anxiety : 40 % in mild, 41.2 % in moderate, 20 % in severe). Baillon et al. (2019) explored the frequency of symptoms (mean $\pm$ standard deviation) in EOAD and found more sleep disturbances, appetite disturbances, and depression compared to less anxiety. In the late-onset AD group, the main symptom was more frequently apathy, compared to less prevalence of depression and appetite disturbances. Notably, Baillon et al. (2019) did not find a statistically significant difference between the overall prevalence of symptoms in both groups ($p = 0.06$).

Influential variables

Gender Influence : Several studies highlight the significant influence of gender on the prevalence of depressive symptoms in AD. Palmqvist et al. (2012) studied 259 patients with mild AD (MMSE : 21.4 ± 5) and found that depressive and anxiety symptoms were more prevalent in women. In mild AD, women had significantly higher occurrences of depression, anxiety, apathy, and nighttime disturbances compared to men. Sleep disturbances were more common in women (38.7 %) than men (20.4 %), but this trend reversed in the moderate stage (24.5 % women; 37.7 % men). Colombo et al. (2018) obtained similar results in the mild stage, with higher prevalence of apathy (69.4 % women; 51.9 % men), depression (58.6 % women; 32.1 % men), and anxiety (53.3 % women; 27 % men). However, at the moderate stage, the prevalence differences for apathy (65.4 % women; 65.8 % men), depression (48 % women; 47.4 % men), and anxiety (47.4 % women; 48.1 % men) were less pronounced.

Relationship Between Depressive Symptoms and Visible Brain Atrophy :

Palmqvist et al. (2012) demonstrated that in a group of mild-to-moderate AD patients, depression was the only BPSD significantly associated with brain atrophy in the basal ganglia. Oshima et al. (2014) reported depression-related cerebral blood flow changes in the left prefrontal area in 57 mild AD patients (MMSE = 20 ± 4). Both the basal ganglia (Bostan et al., 2013) and the left prefrontal area (Miller & Cohen, 2001) are involved in the regulation of movement and emotions. Impairments in these areas can disrupt these functions, potentially leading to depressive symptoms. Furthermore, Kim and Lee (2014) explored serum homocysteine levels in mild (N=26) and moderate (N=51) AD patients, finding increased levels associated with the presence of depression. This suggests that higher homocysteine levels are associated with more severe depressive symptoms in these patients, although the functional link with depression remains less evident (Smith & Refsum, 2016).

Educational and Social Context Elements : Education and social context also play roles in depressive symptoms in AD. Bertrand et al. (2017) found that the presence of depression (but not apathy) was positively correlated with patients' capacity to express consent. In another study, Y. Liu et al. (2017) evaluated the influence of formal language education on AD patients in Japan and found a positive association with significantly higher depression and anxiety scores. A research emphasizing the importance of considering sociocultural factors when

assessing BPSD, Celis et al. (2023) tested AD patients from different ethnic backgrounds (African American, Hispanic White American, and Non-Hispanic White American). They found that Non-Hispanic White Americans had the highest scores for mood, apathy, and anxiety symptoms, with these scores almost doubling those of other groups. Midorikawa et al. (2023) examined the relationship between BPSD and the living arrangements of AD patients, demonstrating that those living in institutional settings had significantly higher levels of depression, irritability, and sleep disturbances compared to those living at home. However, it is important to note that the data were collected through surveys, and the study did not provide details about the stage of AD or the patients' general cognitive assessments.

Variations in Depression Diagnosis in AD : Studies comparing different tools for measuring depression in AD reveal significant discrepancies, highlighting the challenge of accurately diagnosing depression in this group. Chiu et al. (2012) compared the prevalence of depression among 302 AD patients using multiple depression scales and various diagnostic criteria. They found substantial differences : 54 % were significantly depressed according to the NPI-Q (Cummings et al., 1994), but only 49.7 % according to the HAM-D10 (Kertzman et al., 2002), and even less (13.2 %) according to the HAM-D17 (Hamilton Depression Rating Scale, 17 items). In the same patient group, 29.8 % met the NIMH-dAD criteria for major depression (Olin et al., 2003), 17.5 % satisfied the ICD-9-CM criteria for neurotic depression, and 9.3 % met the DSM-IV criteria for major depression (American Psychiatric Association, 2013).

Kwak et al. (2014) evaluated the agreement and usefulness of the GDS and NPI-Q for diagnosing depression in 257 AD patients. Using the GDS, 30.35 % were found to be depressed, compared to only 10.5 % according to the NPI-Q. The authors argued that the GDS is a reliable screening tool for depressive symptoms in older adults and MCI, but its utility may be limited for AD patients due to its self-report nature, which tend to omit items related to guilt, sexuality, and suicidal ideation. Conversely, the NPI-Q does not assess these items.

A study by Saari et al. (2020) on 3,198 adults with mild AD used network analysis to compare results from the GDS-15 and NPI-Q. The analysis showed strong connections between GDS items regarding feelings of happiness and good spirits (“feeling happy most of the time”, “feeling in good spirits most of the time”), as well as between feelings of emptiness and boredom. The NPI-Q apathy item did not have strong connections with the apathy questions in the GDS. Accord-

ding to the authors, these results highlight discrepancies between self-reported and informant-reported depressive symptoms, suggesting that informant-rated symptoms capture only some of the self-reported symptoms.

8.3.6 Discussion

In this literature review, we examined specific features of depression as a component of AD. We focused on two main issues : which depressive symptoms and comorbid conditions, such as anxiety and apathy, are most prevalent in AD patients, and whether there is a consistent clustering of depressive symptoms across the stages of AD.

To address these questions, we reviewed studies providing information about depressive symptoms, the timing of depression onset, and neuropsychiatric comorbidities. Relevant findings from MCI were also considered. The findings are organized into sections covering the role of depressive symptoms in the conversion from MCI to AD, symptom prevalence across different stages of AD, factors influencing depressive symptoms, discrepancies in assessment tools and diagnostic criteria, and the impact of sleep disturbances.

About the role of specific symptoms in predicting the conversion from MCI to AD, studies show that anxiety and depression are common in MCI, with their predictive value varying depending on the subtype of MCI and the tools used for measurement (Di Iulio et al., 2010; Ramakers et al., 2010; Serra et al., 2010). In aMCI, depression is a significant predictor of conversion to AD, though not consistently observed for other MCI variants. However, there are discrepancies in findings ; while Hu et al. (2015) and Serra et al. (2010) report a positive association between depressive symptoms and conversion to AD, Ramakers et al. (2010) found an inverse relationship. Regarding symptom prevalence across AD stages ; in MCI, depressive symptoms include dysphoria, apathy, sleep and appetite disorders, and anxiety (Di Iulio et al., 2010). In the mild stage of AD, symptoms such as apathy, depression, and anxiety are highly prevalent (Di Iulio et al., 2010; Yoon et al., 2016). Apathy continues to increase significantly in the moderate stage, while depression and anxiety symptoms remain stable. In the severe stage, these symptoms tend to decrease, giving way to hyperactive symptoms like agitation and irritability (Yoon et al., 2016). In EOAD, symptoms of "despair and worry," "dissatisfaction and unhappiness," and "monotony and lack of energy" are observed in the mild stage, with only the latter two persisting into the moderate stage (Yoon et al., 2016). It is noteworthy that "despair and worry" can be

related to the depressed mood in the DSM 5 criteria, while “dissatisfaction and unhappiness” correspond to the anhedonia, the “monotony and lack of energy” refers to the fatigue or loss of energy and “agitation and irritability” are the psychomotor modifications.

Several factors influence the presentation of depressive symptoms in AD. These include gender, cognitive decline, education level, social background, and the patient’s residential status (Di Iulio et al., 2010). Depression is frequently associated with visible brain atrophy, high sociocultural background, and institutionalization (Di Iulio et al., 2010), while apathy varies by gender and stage of the disease (Di Iulio et al., 2010).

Sleep disturbances are a key feature in the progression of both MCI and AD, becoming more prevalent as cognitive decline advances (Ramakers et al., 2010; Serra et al., 2010). Sleep disorders are associated with depressive symptoms and anxiety, particularly in the early stages of AD (Bliwise et al., 2011; Kabeshita et al., 2017). Some studies, like Mossaheb et al. (2012), identify sleep disturbances as a predictive factor for conversion to AD, while others, such as Ramakers et al. (2010), suggest a reverse association.

Complexity of assessment of depressive symptoms in AD (and MCI) is increased by differences in the tools used. Tools such as the HAMD or GDS assess symptoms either through self-reported methods while the NPI-Q uses an informant-reported method, which can lead to discrepancies in study findings (Hu et al., 2015; Ramakers et al., 2010). Self-reported assessments tend to underestimate symptoms in advanced AD, while informant-based assessments may overestimate them (Arbus & Camus, 2011; Kwak et al., 2014; Saari et al., 2020), particularly for mood symptoms (Arbus & Camus, 2011; Derouesné, 1996).

The questions for assessing depressive symptoms also differ between these tools. In the HAMD, depressive mood is assessed through behaviors such as a gloomy attitude, pessimism about the future, feelings of sadness, and crying. In the NPI-Q, this includes items like sadness, crying, feelings of uselessness, discouragement about the future, and suicidal thoughts. In the HAMD, apathy is evaluated through an item on retardation, which includes slowness of thought, speech, and activity, apathy, and stupor, while in the NPI-Q it includes items on decreased spontaneity, reduced social engagement, loss of interest in people and activities, and decreased affection for others. Anxiety in the HAMD is assessed through somatic anxiety (gastrointestinal, cardiovascular, headache, respiratory, genitourinary symptoms) and psychic anxiety, whereas in the NPI-Q, it includes items about worry about the future, physical or respiratory difficulties linked to nervous-

ness, avoidance of anxiety-provoking situations, inability to relax, and separation anxiety. Chiou et al. (2018) directly compared the HAMD and the NPI-Q, finding no significant differences in the prevalence of depressive status between the 10-item HAMD and the NPI-Q (54 % and 50 %, respectively). However, they observed a notably lower prevalence rate when the assessment was done with the 17-item HAMD within the same group (13 %). The choice of diagnostic criteria framework also influences the results, with the highest rates of diagnosed depression observed when using the NIMH-dAD criteria, followed by ICD and DSM criteria (Chiou et al., 2018).

8.3.7 Limitations

This review contains several limitations. At first, our choice to stick to a narrative review instead of trying to conduct a meta-analysis limits our ability to quantify the overall impact of the clusters of depressive symptoms in AD. However, as explained in the introduction, the important heterogeneity among the studies reviewed and the absence of several precise information (some prevalence reported are approximations and not the exact outcome) deny the possibility of a meta-analysis (Borenstein et al., 2021). Also, the studies included are of very heterogeneous design, which introduce an important variability in the results reported, which highly limit the possibility of generalization of our reports. Moreover, the review only includes published studies, which introduces a risk of publication bias (Song et al., 2013). This might skew the results towards positive or significant findings regarding depressive symptoms in AD patients, potentially omitting studies that report negative or non-significant data. Finally, our decision of strict exclusion criteria, such as discarding studies with unclear diagnostic criteria or those not providing detailed information on depressive symptoms may have led to the exclusion of relevant studies that could have still offered insights into broader trends in depressive symptoms across AD (Liberati et al., 2009; Moher et al., 2009).

Another, and more central, limitation of this study is that, during the protocol development, the primary goal was to obtain detailed information on the individual symptoms included in self-reported scales (e.g. GDS, HAMD, ...). However, such detailed information revealed itself scarce in the literature about AD. Consequently, we had to rely on available data, which often consists of aggregated symptoms and frequently includes hetero-reported measures like the NPI-Q. This allowed us to gather additional information on a range of symptoms (dysphoria, apathy, sleep and appetite disturbances) and the significant role of anxiety. However, several important symptoms (psychomotor agitation or retardation, fatigue, feelings of worthlessness or excessive guilt, decreased concentration, and recurrent thoughts of death) were reported by none of the authors.

Another limitation is that the studies did not provide information on the timing of depres-

sive symptoms' onset in patients' lives and how this may influence AD diagnosis (Jorm, 2001 ; Lehrner et al., 2014 ; Panza et al., 2010 ; Zahodne et al., 2014). Furthermore, there was a lack of data on the severity of depressive symptoms across different stages of AD. The absence of this information hinders our purpose to progress on the hypothesis that late-onset timing could indicate that emerging depression is an early sign of AD (Jorm, 2001 ; Lehrner et al., 2014 ; Panza et al., 2010 ; Zahodne et al., 2014).

8.3.8 Conclusion

In conclusion, we observe recurring patterns of depressive symptoms in AD, with variations depending on the stage of the disease. The most prominent symptoms include depressed mood, apathy, sleep disturbances, and, to a certain extent, concerns about memory. Additionally, the comorbid symptom of anxiety is notably prevalent, particularly in MCI and the mild stage of AD. As it comes to the moderate to severe stages, the pattern becomes very different, and affective symptoms leave the place to symptoms of agitation and irritability. These findings do not allow us to identify an "Alzheimer-specific pattern" of depression but underscore the complexity of depressive manifestations in this pathological context and highlight the importance of stage-specific approaches to diagnosis and treatment. The finding about the role of anxiety underscore how important an early identification of the symptoms can be as, for example, a management of anxiety in the mild stage could potentially slow the progression of depressive symptoms and improve overall patient outcomes (van Beljouw et al., 2010).

Moreover, recognizing the role of sleep disturbances in the depressive profile of AD patients highlights the need for a deeper understanding of how one symptom can worsen another. Our results also lead us to some methodological considerations regarding the assessment of depressive symptoms in AD. These considerations are by no means unfamiliar, since our results show that, in accordance with the adjustments made by the NIMH in 2002, the single application of DSM criteria for the diagnosis of depression in AD (Olin et al., 2002) is not an entirely trustworthy choice. Also, in line with the authors cited in our introduction (Chiu et al., 2012 ; Jason et al., 2002 ; Starkstein & Mizrahi, 2006 ; Teng et al., 2008), the elements emerging from this literature review show that the choice of assessment scales is crucial. Indeed, in the articles reviewed, we see that most studies provided data using the NPI-Q, which lacks the granularity of depressive symptoms offered by scales such as the GDS (15 or 30 items). While the NPI-Q, which is an informant-reported assessment, is suitable for moderate to severe stages where

the patient's self-awareness may be compromised, a more accurate, self-reported scale such as the GDS seems preferable for the mild stage. This approach ensures a better understanding of symptoms by the patient themselves, reducing the risk of over- or under-estimation by third parties. Moreover, the superiority in diagnostic efficiency of the GDS 15 over the GDS 30 is proposed in primary care (Mitchell et al., 2010).

Our study encountered notable limitations due to the lack of detailed information on individual symptoms within self-reported scales such as the GDS and HAMD in the AD literature. As a result, we had to depend on the available data, which often included aggregated symptoms and hetero-reported measures like the NPI-Q. This approach enabled us to gather useful insights into symptoms such as dysphoria, apathy, sleep and appetite disturbances, and the significant role of anxiety.

However, several crucial symptoms, including psychomotor agitation or retardation, fatigue, feelings of worthlessness or excessive guilt, decreased concentration, and recurrent thoughts of death, were not reported. Additionally, the studies did not provide information on the timing of depressive symptoms' onset or their severity across various stages of AD. This lack of detailed data impedes our ability to explore the hypothesis that late-onset depression could be an early indicator of AD. Therefore, more comprehensive research that reports detailed depressive and anxious symptoms in AD is necessary to better identify depression as a diagnostic element of AD.

Résumé du Chapitre 8

Le chapitre 8 examine les études sur les symptômes dépressifs et comorbides dans la MA et le TCL. Malgré certaines limites, il identifie des tendances au-delà des scores totaux de dépression. Basé sur 37 articles, il explore la prévalence et l'influence de ces symptômes selon les stades de la maladie.

La plupart des données proviennent de la NPI-Q, un inventaire des SCPD rapportés par les aidants, incluant la dépression, l'apathie, l'anxiété et les troubles du sommeil et de l'appétit. Les résultats montrent que le TCL multi-domaines est associé à plus de symptômes d'humeur dépressive, d'apathie et d'anxiété que le TCL amnésique. Chez les patients TCL évoluant vers la MA, l'apathie et la dépression augmentent, tandis que l'anxiété reste stable. Certains symptômes, comme l'anxiété, pourraient paradoxalement réduire le risque de conversion, bien que des biais méthodologiques existent. À l'inverse, l'apathie et la dépression prédisent une conversion accrue.

Aux stades précoces de la MA, l'apathie, la dépression et l'anxiété prédominent. Par la suite, humeur dépressive et anxiété diminuent, tandis que l'apathie s'intensifie, atteignant jusqu'à 91 % des cas modérés et sévères. L'agitation et les troubles du sommeil deviennent plus marqués, notamment chez les patients institutionnalisés.

Divers facteurs influencent ces clusters de symptômes : les femmes sont plus sujettes à la dépression et l'anxiété aux stades précoces et modérés, et un niveau d'éducation élevé est lié à davantage de symptômes. Des réductions volumétriques cérébrales sont également impliquées.

Enfin, les outils d'évaluation (GDS, HAMD, NPI-Q) produisent parfois des résultats divergents, compliquant l'analyse des symptômes psychologiques. Une uniformisation des mesures est essentielle pour améliorer le dépistage et la prise en charge clinique.

Conclusion de la partie théorique

Cette seconde introduction théorique s'est ouverte sur la présentation de la dépression majeure comme entité diagnostique au sens du DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013). Les premiers éléments développés ont été liés à la complexité diagnostique rencontrée, déjà, chez les adultes jeunes.

Complexe, la dépression est un trouble caractérisé par des symptômes variés qui affectent les sphères physique, cognitive, affective et comportementale. Le DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013) fournit un cadre standardisé pour le diagnostic du trouble dépressif majeur, reposant sur neuf symptômes, deux principaux et sept secondaires. Malgré cette standardisation, des études récentes montrent une grande variabilité dans l'évaluation des symptômes dépressifs. Fried et al. (2022) identifient 52 symptômes à travers sept échelles diagnostiques couramment utilisées, dont 40 % n'apparaissent que dans une seule échelle et seulement 12 % sont communs à toutes. De nombreux symptômes, tels que l'anxiété ou les troubles somatiques, ne sont pas directement rattachables aux catégories du DSM 5 et reflètent des traits comorbides. Cette diversité illustre les limites des outils qui ne permettent pas toujours de capturer toute la richesse des manifestations dépressives (Dalglish et al., 2020). Par ailleurs les mécanismes physiopathologiques sous-jacents peuvent varier entre individus partageant le même diagnostic, ce qui complique davantage encore la compréhension et l'évaluation du trouble (Hasler et al., 2004). Or, si la complexité et l'hétérogénéité de la dépression rendent son diagnostic précis et complet difficile, déjà chez les adultes jeunes, la situation se complexifie encore lorsqu'il s'agit de la dépression des personnes âgées.

Lorsque la dépression se présente dans le vieillissement elle prend une forme symptomatique différente, encore mal délimitée, pour laquelle les critères du DSM 5 sont moins adaptés. Elle est rapportée comme dominée par l'anhédonie plus que par la dysphorie, et souvent couplée à des symptômes de fatigue, de difficultés cognitives et de culpabilité (Alexopoulos, 2019; Elderkin-Thompson et al., 2006; Morimoto et al., 2011). L'anxiété, fréquente, intense et surtout matinale, y joue un rôle important. Qui plus est, cette anxiété semble liée à une réduction de l'efficacité des traitements pharmacologiques antidépresseurs (Balsamo et al., 2018).

L'utilisation d'outils spécifiquement conçus pour évaluer la dépression chez les personnes âgées, comme la GDS (Mitchell et al., 2010; Yesavage, 1988; Yesavage et al., 1982), est recommandée. Ces outils mettent davantage l'accent sur les préoccupations cognitives que sur les plaintes somatiques (Balsamo et al., 2018),

évitant ainsi de confondre les ressentis liés à l'âge avec des signes de dépression. Toutefois, une définition plus précise de la symptomatologie attendue dans le vieillissement, en contraste avec celle observée chez les adultes jeunes, reste nécessaire pour améliorer le diagnostic. Pour ce faire, mesurer les items couramment identifiés par les personnes âgées, même en l'absence de plaintes explicites, pourrait aider à mieux délimiter ces différences inhérentes à l'âge.

Cependant, la question du diagnostic adéquat de la dépression chez la personne âgée a également été envisagée dans sa relation au contexte neurodégénératif. Dépression et MA peuvent se lier de plusieurs manières. Lorsqu'elle la précède, la dépression peut être un facteur de risque de la MA, mais lorsque la dépression se présente de manière concomitante à la MA, elle est envisagée comme faisant partie de ses symptômes prodromaux. En ce sens, plusieurs études présentes dans le chapitre 7 ont montré que la présence de symptômes dépressifs dans le TCL semble jouer un rôle prédictif de la conversion de ce TCL en MA (Defrancesco et al., 2017; Di Iulio et al., 2010; Kida et al., 2016; Ramakers et al., 2010; Richard et al., 2013; Serra et al., 2010). Les études ne permettent cependant pas de distinguer clairement l'hypothèse du facteur de risque de celle du prodrome. Pour déterminer si la dépression survient en raison du processus en cours de la MA, des chercheurs ont suggéré que la période d'apparition du premier épisode dépressif majeur pourrait jouer un rôle indicateur (Ballmaier et al., 2004; Barnes et al., 2012; Dillon et al., 2014; Tapiainen et al., 2017). Si celle-ci est nouvelle et tardive dans la vie de l'individu, elle serait davantage liée à une situation de prodrome.

Une caractéristique notable serait la spécificité du cluster de symptômes dans la MA. Le chapitre 8 a présenté une revue narrative de la littérature visant à recenser les symptômes dépressifs mesurés par des échelles centrées sur la dépression dans le contexte de la MA. Toutefois, la plupart des études se limitent à fournir un score total, sans détailler les différents symptômes. Les 37 études présentées utilisent essentiellement une échelle hétéro-rapportée et évaluant un ensemble plus large de SCPD (la NPI-Q). Bien que la dépression ne soit qu'une facette de cet inventaire, les résultats révèlent une constance de certains symptômes dépressifs dans la MA, notamment l'apathie, les troubles du sommeil et de l'alimentation, ainsi que l'anxiété. Cette revue de littérature (chapitre 8) a mis en évidence une tendance dans l'évolution des symptômes dépressifs et anxieux tout au long du continuum allant du TCL aux différents stades de la MA. L'anxiété et la dépression sont particulièrement prévalentes dans le TCL, en particulier dans son variant multi-domaine. Cependant, lorsque ces deux symptômes sont présents dans

le TCL variant amnésique, ils semblent avoir un impact sur le taux de conversion en MA. Avec cette conversion, une augmentation de la dépression et de l'apathie est observée tandis que l'anxiété reste stable ou tend à diminuer.

Dans le TCL, les symptômes les plus fréquemment rapportés incluent la dysphorie, l'apathie, les troubles du sommeil et de l'appétit, souvent accompagnés d'anxiété. Aux stades légers et modérés de la MA, l'apathie, la dysphorie et l'anxiété demeurent fréquentes. Cependant, l'apathie augmente au stade modéré, tandis que la dysphorie et l'anxiété se stabilisent (Di Iulio et al., 2010; Fuller et al., 2020). Une étude contradictoire a montré des associations contre-intuitives entre la prévalence de l'anxiété et de la dépression dans le TCL et un risque réduit de conversion à la MA, mais leurs résultats pourraient être biaisés par des limitations méthodologiques (Ramakers et al., 2010).

La revue de littérature présentée dans le chapitre 8 montre également que, au-delà de la dépression et de l'anxiété, l'évolution des SCPD suit une dynamique spécifique au fil des stades de la MA. Au stade précoce, ce sont des symptômes tels que l'apathie, la dépression et l'anxiété qui prédominent, avec une apathie atteignant des niveaux particulièrement élevés, jusqu'à 91 % dans certains cas, comme l'ont souligné Anor et al. (2017) et Iravani et al. (2022). Aux stades plus avancés, l'apathie se maintient tandis que la dépression et l'anxiété tendent à diminuer. Ces changements s'expliquent en partie par des facteurs neuroanatomiques, comme la réduction de la matière grise dans des régions spécifiques associées à l'apathie (Hu et al., 2015). Aux stades modéré et sévère, l'apathie reste le symptôme dominant, mais d'autres manifestations, telles que l'agitation, deviennent plus visibles (Bandyopadhyay et al., 2014). Les troubles du sommeil, souvent liés à une augmentation de l'apathie et de la dépression, deviennent également plus fréquents, notamment chez les patients institutionnalisés (Bliwise et al., 2011; Kabeshita et al., 2017).

Les résultats de cette revue mettent également en exergue l'influence de facteurs démographiques, neuroanatomiques et contextuels dans la modulation des clusters de symptômes. Par exemple, les femmes présentent une prévalence plus élevée de dépression et d'anxiété aux stades précoce et modéré (Palmqvist et al., 2012). Un niveau d'éducation et un contexte socio-culturel élevés sont également associés à des niveaux accrus de ces symptômes (Liu et al., 2017).

Enfin, cette analyse de la littérature a permis de poser les bases pour un questionnement méthodologique. En effet, l'importante hétérogénéité rencontrée dans les études révisées repose sur les divergences méthodologiques dans l'évaluation

des symptômes, notamment entre les outils d'auto-évaluation tels que la GDS (Yesavage, 1988; Yesavage et al., 1982) et les instruments hétéro-évalués comme le NPI-Q (Saari et al., 2020).

L'introduction théorique a également révélé un manque de cohérence des diagnostics rapportés. Ce problème découle notamment du débat non résolu sur le référentiel commun à utiliser pour définir la dépression dans la MA, qu'il s'agisse du DSM (American Psychiatric Association, 2013), de l'ICD (WHO, 1992) ou du NIMH-dAD (Olin et al., 2002). Une standardisation des mesures permettrait d'améliorer la détection et la prise en charge des troubles thymiques dans la MA.

Pour approfondir la question des patrons de symptômes spécifiques à la MA et les différencier de ceux rencontrés dans la dépression chez les personnes âgées, deux études empiriques seront conduites. Celles-ci viseront à établir un continuum d'observations entre différentes populations : personnes jeunes, âgées, âgées avec un diagnostic d'épisode dépressif majeur, et âgées avec un diagnostic de MA à son stade débutant.

À l'aide de deux échelles de dépression (BDI II et GDS) et d'une échelle d'anxiété évaluant ses composantes trait et état, nous explorerons l'existence de symptômes subcliniques fréquents chez les personnes jeunes et âgées sans dépression majeure. À partir de cette ligne de base, nous examinerons les patrons de symptômes dans deux conditions pathologiques : la dépression majeure après 60 ans et la MA à son stade précoce.

Partie empirique

Chapitre 9 : Fréquence et groupement des symptômes dépressifs et anxieux dans le contexte subclinique

9.1 Introduction

En Belgique, la prévalence des troubles anxieux et dépressifs varie selon les groupes d'âge. Selon les données de 2018, les jeunes adultes (18-29 ans) présentent des taux plus élevés de dépression (29 % chez les 18-29 ans et 20 % chez les 30-49 ans) comparé personnes de 65 ans et plus (10 %). Concernant l'anxiété, les personnes âgées de 18 à 64 ans présentaient des taux plus élevés (entre 16 % et 27 %) par rapport à celles âgées de 65 ans et plus (11.5 %) (Duveau & Hermans, 2024).

La dépression majeure, telle que définie par le DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013), constitue une entité diagnostique standardisée reposant sur neuf symptômes principaux. En effet, le trouble dépressif majeur se caractérise par la présence d'au moins cinq des symptômes suivants (dysphorie ou humeur dépressive, anhédonie ou diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir, perte ou gain de poids significatif, insomnie ou hypersomnie, agitation ou ralentissement psychomoteur, fatigue ou perte d'énergie, sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive, diminution de la capacité de concentration ou indécision, pensées récurrentes de mort ou idées suicidaires), sur une période d'au moins deux semaines.

Cependant, sa complexité et sa diversité symptomatique, qui affectent les dimensions physique, cognitive, affective et comportementale, rendent son évaluation

et sa compréhension difficiles, même chez les adultes jeunes. En effet, la manière de poser le diagnostic varie fortement selon l'échelle diagnostique utilisée (Fried et al., 2022) et celle-ci ne permet pas toujours de saisir toute la richesse des manifestations dépressives (Dalglish et al., 2020). Par ailleurs, l'anxiété échappe aux catégories strictes du DSM 5, et n'est pas mesurée par certaines échelles de symptômes dépressifs, alors qu'elle est très souvent un trait comorbide et que sa présence est prédictive de l'évolution de la dépression (van Beljouw et al., 2010).

Si cette hétérogénéité rend déjà le diagnostic difficile chez les jeunes adultes, elle devient encore plus problématique lorsqu'il s'agit de la dépression chez les personnes âgées. En effet, dans le contexte du vieillissement, la dépression prend une forme symptomatique spécifique, encore mal définie, pour laquelle les critères du DSM 5 s'avèrent moins adaptés. Contrairement à la dépression classique, celle des personnes âgées est souvent dominée par l'anhédonie plutôt que par la dysphorie, et s'accompagne fréquemment de fatigue, de difficultés cognitives et de sentiments de culpabilité (Alexopoulos, 2019; Elderkin-Thompson et al., 2006; Morimoto et al., 2011). L'anxiété, particulièrement marquée et intense, joue également un rôle central, avec des manifestations souvent matinales. Par ailleurs, la présence d'anxiété semble prédire une efficacité réduite des traitements pharmacologiques (Balsamo et al., 2018).

Pour pallier ces limitations diagnostiques, des outils spécifiquement conçus pour les personnes âgées, tels que la GDS, sont recommandés dans le vieillissement (Mitchell et al., 2010; Yesavage, 1988; Yesavage et al., 1982). Ces instruments mettent davantage l'accent sur les préoccupations cognitives que sur les plaintes somatiques, évitant ainsi de confondre les ressentis liés au vieillissement avec des signes dépressifs (Balsamo et al., 2018).

Cependant, une définition plus précise de la symptomatologie dépressive chez les personnes âgées reste nécessaire. Identifier et mesurer les symptômes subcliniques fréquemment rapportés par ces deux groupes d'âges (adultes jeunes et adultes âgés), en l'absence de plaintes explicites, pourrait permettre de mieux distinguer les spécificités de la dépression dans le vieillissement, en contraste avec celles observées chez les jeunes adultes.

9.2 Méthode

La présente recherche vise trois objectifs. Le premier objectif est d'explorer l'existence de différences significatives dans les distributions de symptômes dépressifs

et anxieux entre les jeunes adultes et les personnes âgées, lors de la comparaison de réponses aux items du BDI II et de la STAI-Trait. Le second objectif est l'identification des facteurs latents à partir des réponses aux échelles BDI II et STAI-Trait, en utilisant des techniques statistiques factorielles. Les facteurs identifiés font ensuite l'objet d'une comparaison de leur fréquence entre le groupe de personnes jeunes et celui des personnes âgées. Un troisième objectif est la recherche des différences entre les groupes jeunes et âgés concernant les connexions entre symptômes de dépression et d'anxiété, en utilisant des analyses de réseaux pour examiner les relations entre les symptômes et identifier des caractéristiques clés de ces réseaux.

9.2.1 Outils de mesure

Beck Depression Inventory II : Le Beck depression inventory (BDI II), dans sa version révisée, est un questionnaire conçu pour évaluer la présence et la sévérité des symptômes dépressifs. Ce dernier peut être auto-administré ou administré par un professionnel de la santé. Dans les deux cas, il questionne le point de vue du patient. Il est utilisé pour les personnes âgées de 13 à 80 ans et a montré une stabilité des résultats dans le temps, avec une forte fiabilité test-retest ($r = 0.93$) (Beck et al., 1996 ; Wang & Gorenstein, 2013). De plus, le BDI II présente une excellente consistance interne (Beck et al., 1996 ; Wang & Gorenstein, 2013). Plusieurs recherches ont également démontré que le BDI II permet de distinguer efficacement les symptômes dépressifs des symptômes d'anxiété, en montrant que les deux dimensions se manifestent de manière distincte dans les réponses des participants (Beck et al., 1996 ; Phan et al., 2016).

Le questionnaire évalue 21 thématiques (voir tableau 9.1), chacune notée de 0 (absence du symptôme) à 3 (présence constante). Ces thématiques incluent : (1) tristesse, (2) pessimisme, (3) sentiment d'échec, (4) perte de plaisir, (5) sentiment de culpabilité, (6) sentiment d'être puni, (7) sentiments négatifs envers soi, (8) autocritique, (9) pensées suicidaires, (10) pleurs, (11) agitation, (12) perte d'intérêt, (13) indécision, (14) dévalorisation, (15) perte d'énergie, (16) modifications du sommeil, (17) irritabilité, (18) changements d'appétit, (19) difficultés de concentration, (20) fatigue et (21) diminution de l'intérêt pour le sexe.

Symptômes émotionnels	Symptômes cognitifs	Symptômes physiques/comportementaux
Tristesse	Attitude critique envers soi	Perte d'énergie
Pessimisme	Pensées et désirs de suicide	Modifications habitudes de sommeil
Échecs dans le passé	Pleurs	Irritabilité
Perte de plaisir	Agitation	Modifications appétit
Sentiment de culpabilité	Perte d'intérêt	Difficulté à se concentrer
Sentiment d'être puni	Indécision	Fatigue
Sentiments négatifs envers soi	Dévalorisation	Perte d'intérêt pour le sexe

Table 9.1 – Symptômes dépressifs questionnés dans le BDI

State-Trait Anxiety Inventory : Le State-Trait Anxiety Inventory (STAI) est un outil psychométrique développé par Spielberger en 1970 pour évaluer la présence et la sévérité des symptômes d'anxiété, à la fois en tant qu'état momentané (état) et en tant que tendance stable (trait). Sa version révisée (Spielberger, 1985) comprend deux volets, qui peuvent être administrés soit de manière auto-administrée, soit par un professionnel de la santé. Dans les deux cas, les réponses sont auto-rapportées.

Le volet "état" du questionnaire contient 20 affirmations portant sur les émotions ressenties par la personne à un moment donné. Les répondants doivent évaluer, pour chaque affirmation, dans quelle mesure elle correspond à leur ressenti immédiat (réponses possibles : oui, plutôt oui, plutôt non, non). Ce volet mesure l'anxiété temporaire ou situationnelle, c'est-à-dire l'état émotionnel actuel de la personne, qui peut fluctuer selon les circonstances. Ce volet servira à contrôler que les participants ne ressentent pas un contexte anxiogène au moment de leurs réponses mais ne sera pas analysé dans le détail.

Le volet "trait", quant à lui, comporte également 20 affirmations (tableau 9.2, page 283), mais celles-ci concernent des ressentis et émotions typiques de la personne de manière générale. Les réponses attendues varient entre "presque toujours", "souvent", "parfois", et "presque jamais". Ce volet évalue une tendance stable et durable, reflétant la prédisposition de l'individu à ressentir de l'anxiété de manière chronique ou générale.

Le STAI présente de solides propriétés psychométriques, avec une excellente consistance interne pour les deux volets (état : $\alpha = 0,92$; trait : $\alpha = 0,90$) (Kabacoff et al., 1997). Il montre également une grande stabilité temporelle, comme en témoigne une fiabilité test-retest élevée ($r = 0,88$) (Knowles & Olatunji, 2020). Dans cette étude, le volet "état" est utilisé pour vérifier l'absence d'un contexte anxiogène au moment de la passation du questionnaire, tandis que le volet "trait"

est utilisé pour évaluer les symptômes d'une tendance générale à l'anxiété chez les participants.

#	Volet Trait	Symptôme
1	Je me sens de bonne humeur, aimable.	Mauvaise humeur
2	Je me sens nerveux(se) et agité(e).	Nervosité
3	Je suis content(e) de moi.	Autosatisfaction
4	Je voudrais être aussi heureux(se) que les autres semblent l'être.	Envie
5	J'ai un sentiment d'échec.	Échec
6	Je me sens reposé(e).	Fatigue
7	Je suis calme, détendu(e) et de sang-froid.	Panique
8	J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent au point de ne pas pouvoir les surmonter.	Accablement
9	Je m'inquiète pour des choses sans importance.	Inquiétude
10	Je me sens heureux(se).	Malheureux
11	J'ai des pensées qui me tourmentent.	Intrusions
12	Je manque de confiance en moi.	Confiance en soi
13	Je me sens sans inquiétude, en sécurité.	Insécurité
14	Je prends facilement des décisions.	Indécision
15	Je ne me sens pas à la hauteur.	Incompétence
16	Je suis satisfait(e).	Insatisfaction
17	Des pensées sans importance me trottent dans la tête et me dérangent.	Intrusions (b)
18	Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement.	Rumination
19	Je suis une personne posée, stable, réfléchi(e).	Irréfléchi
20	Je suis tendu(e) ou agité(e) dès que je réfléchis à mes soucis.	Agitation

Table 9.2 – Correspondance entre le volet "trait" du STAI et les symptômes associés.

9.2.2 Participants

Les données de 231 participants ont été incluses dans cette étude, répartis en trois groupes : 1 (jeunes), 2a (âgés ayant résultats anxiété), et 2b (âgés ayant résultats anxiété et BDI II), définis en fonction de leurs caractéristiques démographiques,

cliniques et des questionnaires administrés.

Les descriptions des groupes permettent de situer les différences en termes d'âge, de genre, de niveau d'études et de scores aux échelles d'anxiété et de dépression, ainsi que les critères spécifiques appliqués à chaque sous-groupe.

Les caractéristiques démographiques de ces groupes sont présentées dans le tableau 9.3. Les données proviennent de différentes études menées dans le cadre de recherches distinctes, mais tous les groupes partageaient les mêmes critères d'inclusion. Les questionnaires ont été administrés sous forme informatisée via la plateforme Testable.

Seules les données des participants ayant confirmé ne jamais avoir été diagnostiqués avec un trouble de l'humeur, un trouble développemental, un trouble psychiatrique autre ou un trouble neurocognitif, qu'il soit majeur ou léger, ont été incluses. De plus, les participants âgés de plus de 60 ans ont également passé le Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975), un test de dépistage des troubles neurocognitifs. Les résultats montrent que les participants de ces groupes ne rencontrent pas de troubles cognitifs.

Le groupe 1 (adultes jeunes) est donc composé de 75 adultes, avec une moyenne d'âge de 26,7 ans (± 5.9) et une moyenne de 14 années d'études depuis la première primaire. Il est constitué à 57 % de femmes. Les participants présentent une moyenne de symptômes dépressifs de 8.99 (± 7.25), se situant à la limite entre l'absence de dépression (score de 0-13) et une dépression légère (score de 14-19). La moyenne d'anxiété d'état est de 32.65 (± 11.38), correspondant à un niveau faible (score de 20-39), tandis que la moyenne d'anxiété de trait est de 43.55 (± 10.37), indiquant une tendance anxieuse de faible à modérée (score de 20-39 à 40-59).

Le groupe 2a (adultes âgés) comprend 156 adultes, avec une moyenne d'âge de 66.55 ans (± 4.51) et une moyenne de 13 années d'études depuis la première primaire. Il est composé à 59 % de femmes. Les participants présentent une moyenne d'anxiété d'état de 25.54 (± 6.6), indiquant un niveau faible (score de 20-39), et une moyenne d'anxiété de trait de 33.96 (± 8.30), correspondant à une tendance anxieuse de faible à modérée (score de 20-39 à 40-59).

Le sous-groupe 2b est constitué des 60 participants du groupe 2a, mais ayant également complété le questionnaire de symptômes dépressifs (BDI II). Ce sous-groupe présente une moyenne d'âge de 66.9 ans (± 4.61) et une moyenne de 13 années d'études depuis la première primaire. Il est composé à 37 % de femmes.

La moyenne des symptômes dépressifs est de 6.92 ($\pm$ 4.56), ce qui situe les participants dans la catégorie d'absence de dépression. La moyenne d'anxiété d'état est de 26.12 ($\pm$ 7.47), correspondant à un niveau faible (score de 20-39), et la moyenne d'anxiété de trait est de 36.95 ($\pm$ 8.45), indiquant une tendance anxieuse de faible à modérée (score de 20-39 à 40-59).

	Groupe 1	Groupe 2a	Sous-groupe 2b	G1-G2a (p-value)	G1-G2b (p-value)
N	75	156	60		
Âge	26.67 (5.90)	66.55 (4.51)	66.90 (4.61)	<0.001	<0.001
Éducation	14.47 (1.16)	12.91 (2.52)	12.77 (2.73)	<0.001	<0.001
Droitiers (%)	60 (80.0)	144 (92.3)	59 (98.3)	0.012	0.003
Femmes (%)	42 (56.0)	80 (51.3)	37 (61.7)	0.59	0.62
MMSE	-	28.96 (1.07)	28.92 (1.50)	-	-
Symptômes dépressifs (BDI II)	8.99 (7.25)	-	6.92 (4.56)	-	0.058
Symptômes anxiété état	32.65 (11.38)	25.54 (6.60)	26.12 (7.47)	<0.001	<0.001
Symptômes anxiété trait	43.55 (10.37)	33.96 (8.30)	36.95 (8.45)	<0.001	<0.001

Table 9.3 – Caractéristiques démographiques et cliniques des groupes 1, groupe 2a et sous-groupe 2b

Note : Le tableau a été créé avec la fonction `createtableone()` du package `tableone` (Yoshida et al., 2020). Les significativités des différences de groupes ont été calculées avec la fonction `pairwise.wilcox.test()`, ajustée avec une correction de Bonferroni. Le score du BDI II allant de 0 à 13 représente une absence de dépression. Les symptômes d'anxiété allant de 20 à 39 représentent une tendance anxieuse faible à modérée, et de 40 à 59 représentent une tendance anxieuse modérée.

9.2.3 Statistiques

Toutes les analyses de cette étude ont été réalisées à l'aide du logiciel R (Team, 2013). Le script correspondant est disponible sur OSF.

Test de Wilcoxon Mann Whitney : Les comparaisons des fréquences de symptômes dépressifs et anxieux entre les jeunes adultes (Groupe 1) et les personnes âgées (Groupe 2a pour les symptômes anxieux ; sous-groupe 2b pour les symptômes dépressifs) ont été réalisées à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney, un test non paramétrique adapté pour comparer les distributions entre deux groupes indépendants, en l'absence de normalité des données ou lorsque l'homogénéité des variances n'est pas respectée.

Le test permet d'évaluer si les réponses aux items diffèrent significativement entre les groupes, tout en tenant compte de la nature ordinaire des données. Les seuils de significativité ont été fixés à $p < 0.05$, avec une correction de Bonferroni appliquée pour ajuster

les seuils de significativité en raison des multiples comparaisons effectuées. Les analyses ont été réalisées à l'aide du package stats, inclus dans les paramètres de base du langage R (Team, 2013).

Analyses en composantes principales et analyses factorielles confirmatoires : Pour réduire les dimensions des réponses aux deux échelles (BDI II et STAI-Trait), des analyses en composantes principales (ACP) ont été réalisées. Le nombre de dimensions retenues pour chaque analyse a été déterminé à partir de screeplots, qui permettent de visualiser les valeurs propres associées à chaque dimension. Le point où la pente des lignes du screeplot devient moins raide indique le nombre optimal de composantes à considérer (Jolliffe, 2002).

Pour l'ACP de la BDI, sept dimensions ont été retenues, tandis que cinq dimensions ont été sélectionnées pour la STAI-Trait. Les ACP ont été réalisées avec une rotation oblimax, mieux adaptée dans le cas où les facteurs sous-jacents sont susceptibles d'être corrélés, comme cela est fréquent dans les questionnaires psychométriques. Cette rotation a été préférée à une rotation orthogonale (varimax), qui impose une indépendance stricte des facteurs (Jolliffe, 2002). Les analyses ont été réalisées à l'aide du package psych (Revelle, 2017).

Pour estimer la robustesse des facteurs latents, des analyses factorielles confirmatoires (AFC) ont été réalisées. Sur la base des composantes principales précédemment identifiées, les tableaux de répartition des charges (corrélations entre items et facteurs) ont permis d'attribuer chaque item au facteur auquel il contribuait le plus. Deux modèles factoriels (STAI-Trait et BDI) ont ainsi été élaborés et testés par une AFC. Pour estimer la fiabilité des résultats et la robustesse du modèle, plusieurs indices ont été examinés. Les tableaux 9.6 et 9.7 (section Résultats) présentent le nombre de facteurs, leur dénomination, leur composition en items, ainsi que les charges standardisées représentant les corrélations item-facteur.

L'analyse a été réalisée à l'aide du package lavaan (Rosseel, 2012) avec l'estimateur du maximum de vraisemblance (ML) et l'algorithme d'optimisation NLMINB (Brown, 2015). Plusieurs éléments ont également été vérifiés pour évaluer la validité du modèle, sa convergence et la valeur du test du Chi carré sur l'ajustement global. Concernant le Chi carré, la non-significativité souhaitée est reconnue comme souvent absente dans les grands échantillons, cela n'invalide pas pour autant le modèle (Kline, 2023). Ont également été observées les valeurs suivantes : le RMSEA, dont une valeur inférieure à 0,08 indique un bon ajustement, ainsi que les critères d'information d'akaike (AIC) et bayésien (BIC). Bien qu'il n'existe pas de seuils pour ces derniers, la comparaison entre deux modèles indique que le modèle présentant la valeur la plus basse à ces deux indices offre un meilleur ajustement aux données. Enfin les indices d'ajustement (CFI ou TLI) sont également vérifiés. Au-dessus d'un seuil de 0.90, ils indiquent un bon ajustement du mo-

dèle.

Analyses en réseau : Pour évaluer les différences ou similitudes dans les réseaux de symptômes entre les participants jeunes et âgés, des analyses de réseau ont été menées sur les réponses des groupes 1 et 2a au volet trait de la STAI, et des groupes 1 et 2b à la BDI, ainsi que sur les facteurs de dépression et d'anxiété identifiés lors de l'étape précédente. Ces analyses reposent sur la théorie des réseaux en psychopathologie, selon laquelle le comportement psychologique est composé de différentes composantes et de leurs interactions (Borsboom & Cramer, 2013). Contrairement aux approches factorielles ou en composantes principales (Shrestha, 2021), la théorie des réseaux ne cherche pas uniquement à identifier des causes latentes, mais postule que les troubles psychiatriques émergent d'un processus dynamique où les symptômes ou états émotionnels se déclenchent mutuellement. Ce processus identifie des ensembles de symptômes concomitants (Wichers et al., 2021). Dans les réseaux de symptômes estimés, les variables observées sont représentées par des nœuds reliés entre eux par des arêtes (edges) qui indiquent leur relation statistique, c'est-à-dire la force de connexion (exprimée en coefficient de corrélation) (Shrestha, 2021). Par convention, les arêtes bleues représentent les corrélations positives, tandis que les rouges indiquent des corrélations négatives. Ces réseaux peuvent former des grappes, révélant que certains symptômes ont tendance à coexister.

Trois mesures principales sont utilisées pour interpréter ces réseaux : l'interdépendance (betweenness), la proximité (closeness) et la force des liens (strength). L'indice d'interdépendance mesure à quel point un nœud se situe sur les chemins les plus courts reliant d'autres nœuds. Un nœud ayant une haute valeur d'interdépendance agit comme un pont reliant différents sous-ensembles du réseau. L'indice de proximité évalue la centralité d'un nœud en termes de distance moyenne par rapport aux autres nœuds. Un nœud avec une valeur de proximité élevée peut influencer ou être influencé par un grand nombre d'autres symptômes. Ces nœuds sont souvent considérés comme des points clés du réseau. L'indice de force reflète la qualité et l'intensité des connexions d'un nœud avec les autres. Un nœud avec une valeur de force élevée est fortement connecté et joue un rôle central dans la propagation des symptômes au sein du réseau (Epskam et al., 2018).

Pour ces analyses en réseau, les distributions des données ont été préalablement analysées à l'aide du package ggplot2 (Wickham & Wickham, 2016). Tout d'abord, des densités de probabilités ont été générées avec `stat_density()` et facetées par variable pour observer la distribution de chaque variable individuellement, suivies par des histogrammes réalisés avec `geom_histogram()` pour visualiser la fréquence des valeurs (voir graphiques disponibles sur OSF). Compte tenu de la non-normalité des distributions observée dans les graphiques, la fonction `estimateNetwork()` a été utilisée avec l'argument `corMethod="spearman"`. Cette méthode privilégie la corrélation de Spearman, plus robuste en cas

de non-normalité des données, par rapport à la corrélation de Pearson (Epskamp et al., 2018; Foygel & Dorton, 2010). La méthode glasso (Friedman et al., 2015) a été employée pour construire et visualiser les réseaux, car elle réduit la dépendance à la normalité des données tout en permettant une estimation fiable des dépendances multivariées. Les mesures de centralité (Betweenness, Closeness, Strength) ont été calculées avec la fonction `centralityPlot()`. Enfin, la robustesse et la stabilité des réseaux ont été évaluées par une méthode de bootstrap via la fonction `bootnet()`. Pour cela, 1000 échantillons bootstrap aléatoires ont été générés à partir du réseau initial, en utilisant 12 cœurs de traitement parallèles ($n_{cores} = 12$). Ces paramètres ont été choisis pour assurer un compromis entre robustesse et temps de calcul.

9.3 Résultats

9.3.1 Comparaison des distributions de symptômes par items

Distributions de symptômes dépressifs

Les distributions des réponses aux items de symptômes dépressifs ont été comparées entre les participants jeunes (groupe 1) et plus âgés (groupe 2b), comme illustré par la figure 9.1 (page 290). Les analyses statistiques comparant les distributions des réponses aux items de symptômes dépressifs entre les groupes jeunes et plus âgés, présentées dans le tableau 9.4 (page 292), révèlent plusieurs différences significatives. Les jeunes montrent des scores plus élevés pour les symptômes de pessimisme ($W = 1616$, $p_{bonf} = 0.01$), sentiments négatifs envers soi-même ($W = 1717$, $p_{bonf} = 0.03$), et attitude critique envers soi ($W = 1538.5$, $p_{bonf} = 0.02$), ce qui indique une prévalence plus marquée de ces symptômes par rapport aux participants plus âgés. De plus, l'agitation ($W = 1430$, $p_{bonf} < 0.001$) et l'irritabilité ($W = 1599$, $p_{bonf} = 0.02$) sont également significativement plus élevées dans le groupe jeune. En revanche, la perte d'intérêt pour le sexe est significativement plus élevée dans le groupe plus âgé ($W = 2988$, $p_{bonf} < 0.001$), ce qui indique des différences dans les manifestations des symptômes dépressifs selon l'âge.

Distributions des symptômes d'anxiété trait

Les distributions des réponses aux items de symptômes d'anxiété en tant que trait ont été comparées entre les participants jeunes (groupe 1) et plus âgés (groupe

2a), comme illustré par la figure 9.2 (page 291). Les analyses statistiques comparant les distributions des réponses présentées dans le tableau 9.5 (page 293), ont révélé que les participants plus jeunes présentaient des scores significativement plus élevés que les participants plus âgés pour plusieurs symptômes d'anxiété en tant que trait. Ces différences concernent la nervosité ($W = 2694.5$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), l'autosatisfaction réduite ($W = 3678$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), le sentiment d'échec ($W = 3586$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), la fatigue ($W = 3960$, $p_{\text{bonf}} = 0.005$), l'accablement ($W = 3335$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), l'inquiétude ($W = 3783$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), les intrusions ($W = 3456$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), le manque de confiance en soi ($W = 4102.5$, $p_{\text{bonf}} = 0.01$), l'indécision ($W = 3290$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), le sentiment d'incompétence ($W = 3209$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), la rumination ($W = 3832$, $p_{\text{bonf}} = 0.001$) et l'agitation ($W = 3318$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$).

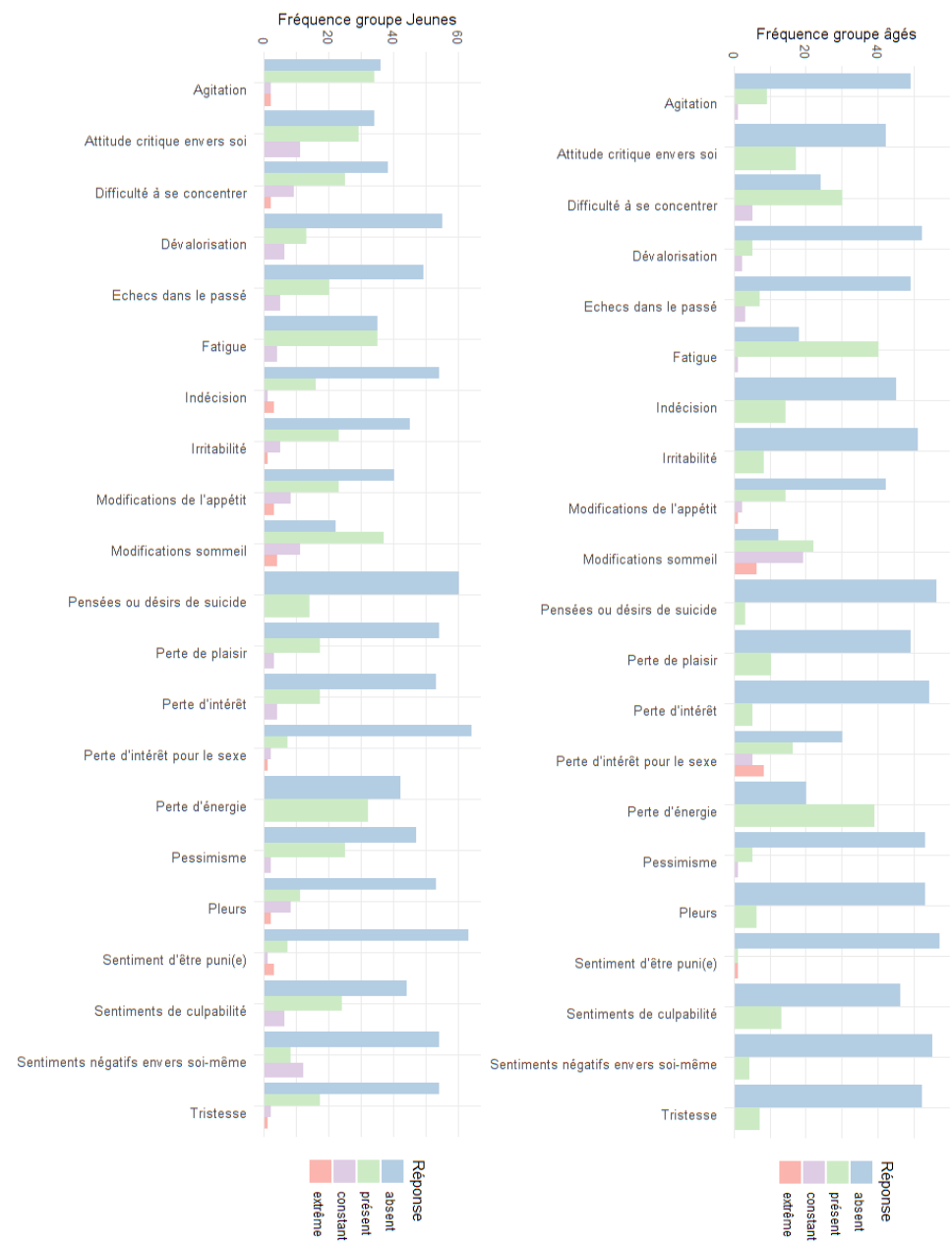


Figure 9.1 – Histogrammes symptômes dépression (BDI II)

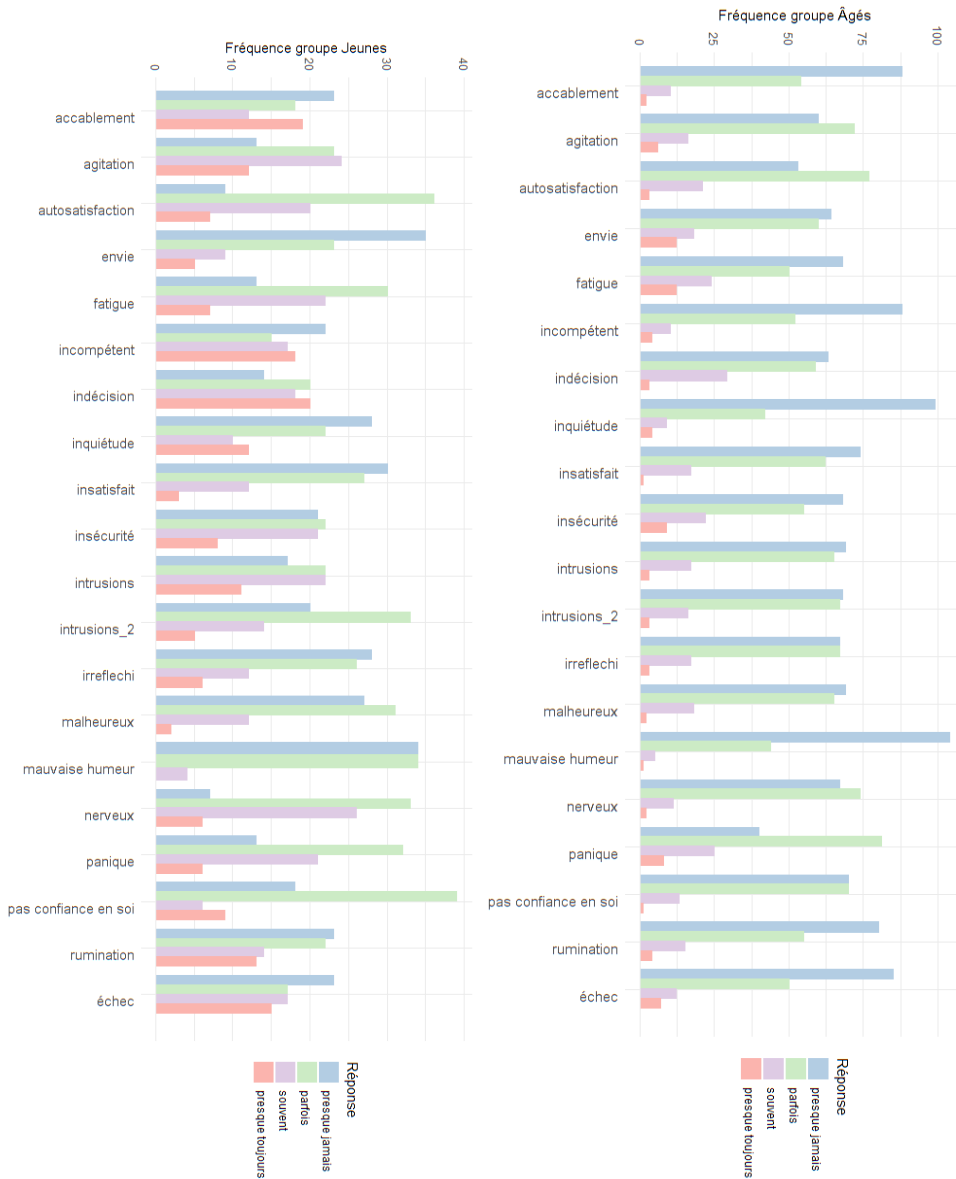


Figure 9.2 – Histogrammes symptômes anxiété trait (STAI)

Symptômes de dépression	Différence	W Wilcoxon M-W	pBonferroni
Tristesse		1841.5	0.57
Pessimisme**	G1 > G2b	1616	0.01**
Échecs dans le passé		1828	0.77
Perte de plaisir		1948	1.00
Sentiments de culpabilité		1740	0.30
Sentiment d'être punie		1934.5	0.61
Sentiments négatifs envers soi-même*	G1 > G2b	1717	0.03*
Attitude critique envers soi*	G1 > G2b	1538.5	0.02*
Pensées ou désirs de suicide		1881	0.38
Pleurs		1755.5	0.12
Agitation***	G1 > G2b	1430	<0.001***
Perte d'intérêt		1738.5	0.07
Indécision		2083	1.00
Dévalorisation		1879.5	0.98
Perte d'énergie		2682	0.19
Modifications habitudes de sommeil		2690.5	0.31
Irritabilité*	G1 > G2b	1599.5	0.02*
Modifications de l'appétit		1767.5	0.62
Difficulté à se concentrer		2308.5	1.00
Fatigue		2487	1.00
Perte d'intérêt pour le sexe***	G2b > G1	2988	<0.001***

Note : Résultats des tests statistiques (Wilcoxon et p value avec correction de Bonferroni) comparant les deux groupes. Les symboles utilisés indiquent la signification statistique des différences entre les groupes : * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

Table 9.4 – Différence de distribution des symptômes de dépression

Symptômes d'anxiété comme trait	Différence	W Wilcoxon M-W	pBonferroni
1 : mauvaise humeur		4434	0.09
2 : nerveux***	G1 > G2a	2694.5	<0.001***
3 : autosatisfaction***	G1 > G2a	3678	<0.001***
4 : envie		5869	1.00
5 : échec***	G1 > G2a	3586	<0.001***
6 : fatigue**	G1 > G2a	3960	0.005**
7 : panique		4548.5	0.37
8 : accablement***	G1 > G2a	3335	<0.001***
9 : inquiétude***	G1 > G2a	3783	<0.001***
10 : malheureux		4988	1.00
11 : intrusions***	G1 > G2a	3456	<0.001***
12 : pas confiance en soi*	G1 > G2a	4102.5	0.01*
13 : insécurité		4263	0.06
14 : indécision***	G1 > G2a	3290	<0.001***
15 : incompetent***	G1 > G2a	3209	<0.001***
16 : insatisfait		4948.5	1.000
17 : intrusions (b)		4294	0.06
18 : rumination**	G1 > G2a	3832	0.001**
19 : irréfléchi		4912	1.00
20 : agitation***	G1 > G2a	3318	<0.001***

Note : Résultats des tests statistiques (Wilcoxon et p value avec correction de Bonferroni) comparant les deux groupes. Les symboles utilisés indiquent la signification statistique des différences entre les groupes :
 * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

Table 9.5 – Différence de distribution des symptômes d'anxiété trait

9.3.2 Dimensions dépression et anxiété trait par ACP et AFC

L'ensemble des résultats bruts de ces analyses peut être consulté sur OSF dans le dossier ACP – AFC. L'analyse visuelle du screeplot des réponses à la BDI a conduit au choix d'une ACP sur 7 dimensions. Les résultats de l'ACP ont indiqué une complexité moyenne des items de 2,1. La solution à 7 composantes a été testée, montrant un ajustement global adéquat ($\text{RMSR} = 0.06$; ajustement hors diagonale = 0,95), bien que le test du Chi carré ait révélé une inadéquation statistiquement significative ($\chi^2 = 212.09$, $p < 0.001$). L'AFC menée sur 133 observations des réponses à la BDI a révélé un ajustement modéré ($\text{CFI} = 0.84$; $\text{TLI} = 0.80$; le seuil indiquant un bon ajustement étant de 0.90) avec un χ^2 significatif ($\chi^2 = 295$, $\text{ddl} = 169$, $p < 0,001$). Les indices AIC (4404) et BIC (4583) indiquent une complexité élevée du modèle. Les indices d'ajustement global, tels que le $\text{RMSEA} = 0.07$ (IC 90 % [0.06, 0.09]) et le $\text{SRMR} = 0.07$, respectent les seuils d'acceptabilité.

Ces résultats, présentés dans le tableau 9.6 (page 295) suggèrent que le modèle offre une représentation adéquate des données, bien que des améliorations soient encore possibles. Le tableau 9.6 présente les charges factorielles standardisées (λ) pour chaque item de la BDI, reflétant les relations entre les facteurs identifiés et les symptômes dépressifs. Toutes les charges factorielles rapportées sont statistiquement significatives, indiquant une forte contribution des items à leurs facteurs respectifs. À noter que la notion de "variance cumulée" expliquée par les facteurs n'est pas rapportée en AFC, l'accent est mis sur l'ajustement global du modèle et sur les charges factorielles individuelles, plutôt que sur la proportion de variance totale expliquée.

L'analyse visuelle du screeplot des réponses à la partie Trait de la STAI amène au choix d'une ACP selon 5 dimensions. L'évaluation de la structure factorielle suggérant que 5 composantes suffisent a montré un ajustement modéré ($\chi^2 = 288.42$, $\text{ddl} = 116$, $p < 0,001$) avec une complexité moyenne des items de 1.7. Le RMSR était faible (0.06), et l'ajustement basé sur les valeurs hors diagonale était très bon (0.97), indiquant une bonne capacité du modèle à expliquer les covariations dans les données. Les résultats de l'AFC montrent que le modèle (ML, NLMINB) sur 226 observations permet un ajustement modéré ($\text{CFI} = 0.88$, $\text{TLI} = 0.86$; le seuil indiquant un bon ajustement étant de 0.90) avec un χ^2 significatif ($\chi^2 = 432.26$, $\text{ddl} = 164$, $p < 0.001$). Les indices AIC (9994) et BIC (10162) reflètent la complexité du modèle. L'ajustement global est acceptable, avec un RMSEA de 0.07 (IC 90 % [0.06, 0.08]) et un SRMR de 0.06, indiquant une représentation raisonnable des

données, bien que des améliorations soient encore possibles.

Le tableau 9.7 (page 296) présente les charges factorielles standardisées (λ) pour chaque item du questionnaire sur l'état d'anxiété de la STAI, reflétant les relations entre les facteurs identifiés et les symptômes d'un état anxieux. Comme précédemment, toutes les charges factorielles rapportées sont statistiquement significatives.

Facteurs dépressifs	Items	Charge standardisée (λ)
Négativité	Attitude critique envers soi	0.747
	Sentiments négatifs envers soi	0.737
	Pleurs	0.690
	Dévalorisation	0.628
	Sentiments de culpabilité	0.596
	Échecs dans le passé	0.579
	Modifications de l'appétit	0.457
Détresse émotionnelle	Tristesse	0.805
	Perte de plaisir	0.649
	Sentiment d'être puni	0.615
	Pensées de suicide	0.579
Perturbation cognitive et comportementale	Pessimisme	0.678
	Difficulté à se concentrer	0.630
	Agitation	0.501
Sommeil et sexe	Perte d'intérêt pour le sexe	0.671
	Modifications habitudes	0.611
Énergie	Fatigue	0.857
	Perte d'énergie	0.433
Irritabilité	Irritabilité	0.714
	Indécision	0.491
Perte d'intérêt	Perte d'intérêt dans les activités	1.000

Table 9.6 – Facteurs dépressifs et charges standardisées des items

Le tableau présente les charges factorielles standardisées (λ) issues de l'AFC, indiquant la force de l'association entre chaque variable observée et son facteur latent. Contrairement à l'ACP, l'AFC ne vise pas à maximiser la variance expliquée, mais à confirmer une structure factorielle théorique sans présenter les proportions de variance des facteurs. Ainsi, chaque facteur est interprété en fonction des variables qui y sont associées et non en termes de pourcentage de variance totale expliquée.

Les distributions des valeurs de facteurs de symptômes dépressifs et d'anxiété trait ont été comparées entre le groupe 1 et le sous-groupe 2b qui représentent

Facteurs Anxiété Trait	Items	Charge standardisée (λ)
Doutes, accablement, intrusions	Se sent incompetent, pas à la hauteur	0.763
	Se sent dépassé par les difficultés	0.705
	A des pensées intrusives	0.609
	Difficulté à prendre des décisions	0.627
	Devient agité si pense à ses soucis	0.625
	A un sentiment d'échec	0.654
Pensées dérangeantes	S'inquiète pour des choses sans importance	0.653
	Prend les déceptions à cœur, ne les oublie pas	0.617
	Manque de confiance en soi	0.568
	Est dérangé par des idées sans importances	0.450
Inquiétude, nervosité, fatigue	Se sent inquiet et en insécurité	0.616
	Ne se sent pas reposé	0.615
	Se sent nerveux et agité	0.576
	Ne sent pas d'avoir tout son sang-froid	0.567
	Ne se sent pas content de soi-même	0.543
Envie	Voudrait être aussi heureux que les autres	0.911
Mauvaise humeur, malheureux, irréfléchi	Ne se sent pas satisfait	0.502
	Se sent fragile, irréfléchi	0.472
	Ne se sent pas heureux	0.431
	Se sent peu aimable et de mauvaise humeur	0.332

Table 9.7 – Facteurs d'anxiété trait et charges standardisées des items

Note :Le tableau présente les charges factorielles standardisées (λ) issues de l'AFC et répond aux même remarques de lecture que le tableau 9.6

l'ensemble des participants ayant répondu aux deux tests. Les analyses statistiques comparant les distributions des valeurs des facteurs entre les groupes, présentées dans le tableau 9.8 (page 297), montrent des différences significatives entre pour plusieurs facteurs.

Les jeunes présentent des niveaux significativement plus élevés au facteur dépressif de négativité (FD1 ; $W = 1313,5$, $p_{\text{bonf}} = 0,003$). Ce facteur de négativité est composé sur base des réponses à sept items de la BDI (cf. ACP et AFC), le sentiment d'échecs dans le passé, les sentiments de culpabilité, les sentiments négatifs envers soi-même, et l'attitude critique envers soi-même, la dévalorisation, mais également les pleurs et les modifications dans les habitudes alimentaires.

Les jeunes avaient également un niveau plus élevé au facteur d'anxiété trait de doutes, accablement et intrusions (FT1 ; $W = 1144,5$, $p_{\text{bonf}} < 0,001$). Ce facteur se compose de six items ; l'agitation, se sentir incompetent, l'indécision, les intrusions de pensées, l'accablement et le sentiment d'échec. En revanche, le groupe

âgé présente des niveaux significativement plus élevés pour le facteur de dépression sommeil et sexe (FD4; $W = 2959,5$, $p_{\text{bonf}} < 0,001$).

Enfin, le score total du volet trait de la STAI est significativement plus élevé chez les jeunes ($W = 1289$, $p_{\text{bonf}} = 0,002$). Ces résultats suggèrent des différences spécifiques dans les dimensions de l'anxiété entre les groupes d'âge.

Facteurs	Différences	W Wilcoxon M-W	pBonferroni
FD1 négativité*	G1 > G2b	1313.5	0.003*
FD2 détresse émotionnelle		1599	0.09
FD3 perturbation cognitive comportementale		1596.5	0.22
FD5 énergie		2576	0.24
FD4 sommeil sexe***	G2b > G1	2959.5	<0.001***
FD6 irritabilité		1578.5	0.09
FD7 perte intérêt		1672	0.06
BDI Total		1806	1.00
FT1 doutes. accablément. intrusion***	G1 > G2b	1144.5	<0.001***
FT2 pensées dérangementes		1539.5	0.12
FT3 inquiétude nervosité fatigue		1745.5	1.00
FT4 envie		2216.5	1.00
FT5 humeur malheureux irréfléchi	G1 > G2b	1908	1.00
STAI Trait Total***		1289	0.002**

Table 9.8 – Résultats des tests de Wilcoxon pour les facteurs étudiés

Note : Comparaison des distributions de fréquence des facteurs identifiés dans les tableaux 9.6 et 9.7. Les résultats des tests statistiques (Wilcoxon et p-value avec correction de Bonferroni) comparant les groupes.

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.

9.3.3 Réseaux de symptômes

Dépression

La structure du réseau des réponses aux items de dépression pour le groupe 1 (Figure 9.3, page 299) révèle plusieurs corrélations partielles positives. Une corrélation partielle entre l'item 16 (sommeil différent) et l'item 20 (fatigue), estimée à 0.37, indique que les participants du groupe 1 ont souvent rapporté se sentir concernés par ces deux symptômes ensemble. De même, les symptômes 3 (échecs du passé) et 19 (difficultés de concentration) sont fréquemment reconnus par une partie du groupe 1, et ils sont corrélés entre eux ($r_p = 0.37$). Deux

autres binômes de symptômes apparaissent également : les items 10 (pleurs) et 14 (dévalorisation), ($r_p = 0.43$), ainsi que les items 6 (se sentir puni) et 9 (pensées de suicide), ($r_p = 0.38$). Ces associations montrent que, bien que peu fréquents, ces symptômes tendent à être rapportés ensemble.

La structure du réseau des réponses aux items de dépression du groupe 2b (Figure 9.4, page 300) met en évidence plusieurs corrélations partielles positives, notamment un cluster de symptômes centrés autour des items 7 (sentiments négatifs envers soi) et 13 (indécision). Bien que ces deux items soient reliés par une corrélation partielle négative ($r_p = -0.42$), chacun est fortement associé aux mêmes symptômes proches. En effet, les items 7 et 13 présentent des corrélations positives respectives avec l'item 4 (perte de plaisir) (item 7 - item 4 : $r_p = 0.52$; item 13 - item 4 : $r_p = 0.42$) et l'item 14 (dévalorisation) (item 7 - item 14 : $r_p = 0.52$; item 13 - item 14 : $r_p = 0.42$). Ces relations suggèrent une coévolution entre la perte de plaisir, les sentiments négatifs envers soi, l'indécision et la dévalorisation, tout en indiquant que les sentiments négatifs envers soi sont inversement associés à l'indécision.

Les analyses en réseau réalisées sur les réponses des groupes 1 et 2b aux items de la BDI II ont révélé peu de stabilité des indices de centralité. Lors du processus de bootstrap, les indices de stabilité (CS) de connexions (edges), de force (strength), d'interdépendance (betweenness), et de proximité (closeness) ont montré des coefficients inférieurs (tous les CS = 0) au seuil de stabilité (CS min = 0.25) défini par Epskamp et ses collaborateurs (2018). Cela signifie que ces mesures centrales ne présentent pas une robustesse suffisante pour être interprétées de manière fiable. En conséquence, les réseaux issus de ces deux premières analyses sont ici présentés à des fins purement exploratoires et ne peuvent pas être interprétés avec confiance. Pour pallier cette limitation, une augmentation future de la taille de l'échantillon pourrait permettre de consolider ces résultats.

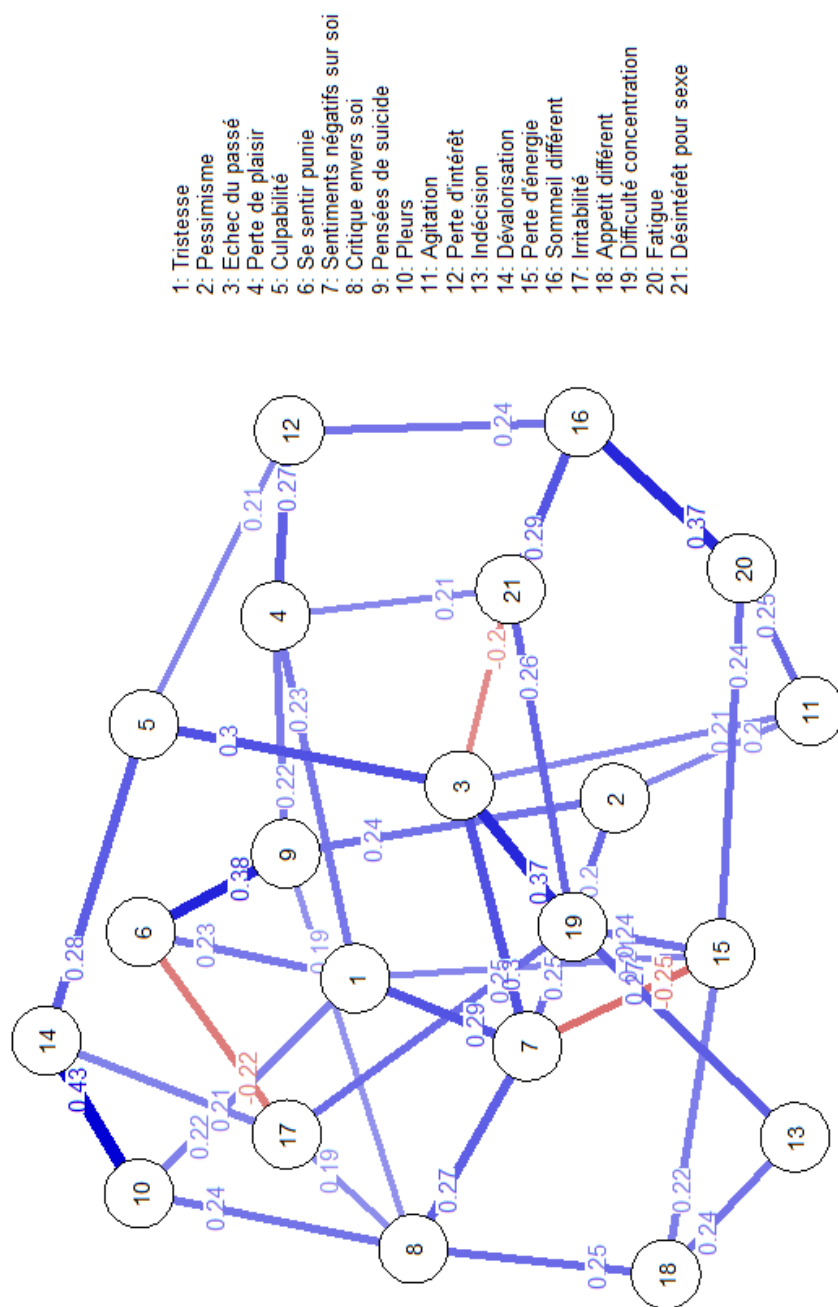


Figure 9.3 – Réseau des symptômes de dépression : groupe jeunes

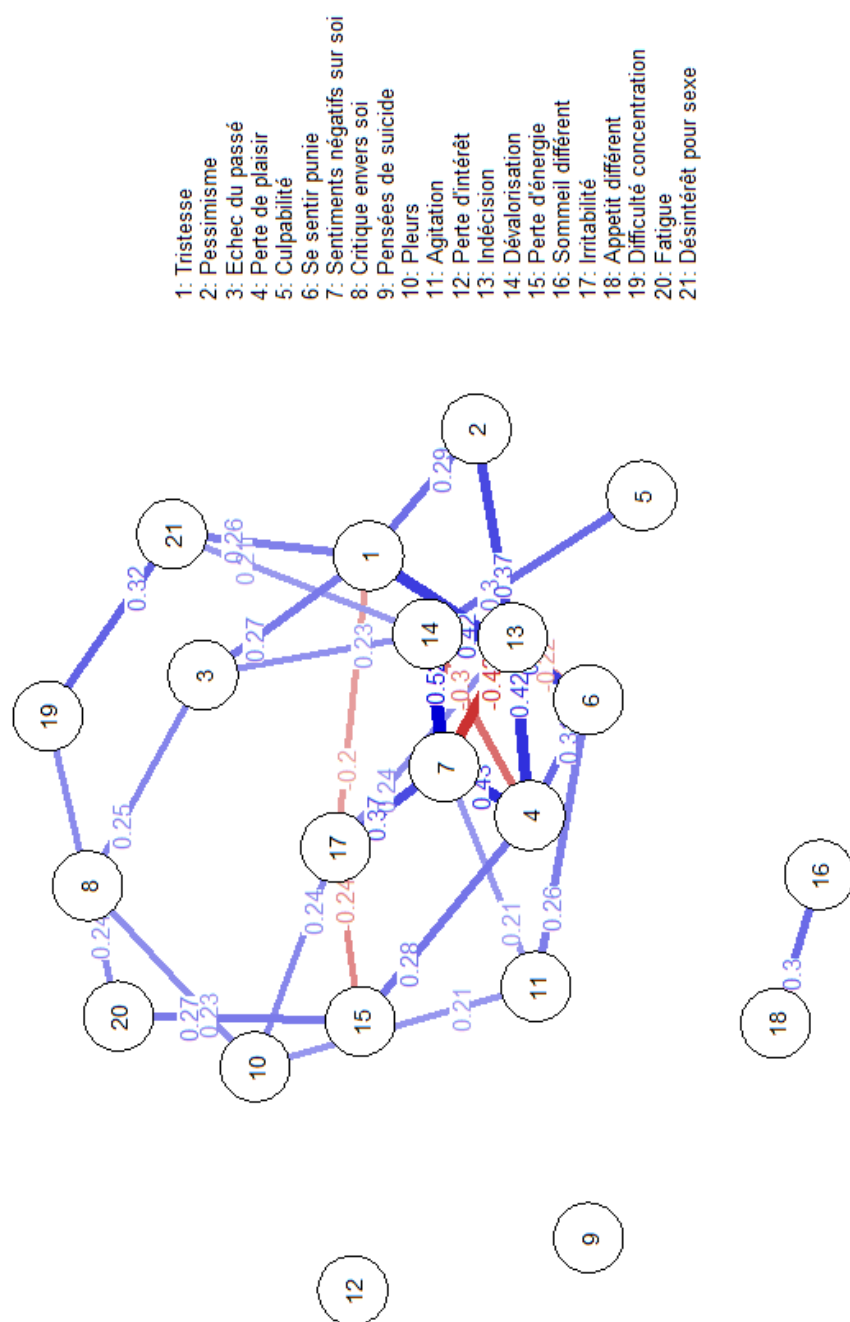


Figure 9.4 – Réseau des symptômes de dépression : groupe âgé

Anxiété trait

La structure du réseau des réponses aux items d'anxiété-trait pour le groupe 1 (Figure 9.5, page 303) révèle plusieurs corrélations partielles positives, mettant en évidence deux clusters distincts.

Le premier cluster est structuré autour des items 12 (confiance en soi) et 4 (envie), qui ont les indices de force les plus importants du réseau. Ils jouent un rôle central dans la dynamique du réseau, en influençant potentiellement de manière importante les autres variables et en étant influencé par elles. L'item 12 (confiance en soi) établit des corrélations partielles positives avec l'item 9 (inquiétude; $r_p = 0.44$), l'item 16 (insatisfaction; $r_p = 0.35$) et l'item 18 (ruminations; $r_p = 0.33$). L'item 19 (irréfléchi) montre également des connexions avec l'item 12 (confiance en soi; $r_p = 0.30$) et l'item 4 (envie; $r_p = 0.34$).

Le second cluster est centré autour de l'item 15 (incompétence), qui présente des corrélations partielles positives avec l'item 14 (indécision; $r_p = 0.34$) et l'item 8 (accablement; $r_p = 0.41$). Par ailleurs, l'item 5 (échec) est également connecté aux items 15 (incompétence; $r_p = 0.25$) et 8 (accablement; $r_p = 0.34$), renforçant la cohésion de ce cluster. Le premier cluster, centré sur le sentiment de ne pas avoir confiance en soi et ses relations avec l'inquiétude, l'insatisfaction et les ruminations, semble souligner des schémas d'interaction liés à l'autoréflexion et aux préoccupations personnelles. Le second cluster montre que les perceptions d'incompétence et d'indécision sont fortement interreliées pour le groupe de participants jeunes, formant un ensemble de symptômes qui peuvent se renforcer mutuellement.

Enfin, de manière plus périphérique, les items 2 (nervosité) et 20 (agitation) montrent également une corrélation partielle positive moyenne à forte ($r_p = 0.42$).

Le résultat du bootstrap indique qu'aucune des mesures centrales ne présentent une robustesse suffisante pour être interprétées de manière fiable ($CS < 0.25$ pour chaque indice). Le réseau des symptômes d'anxiété trait du groupe 1 est donc également présenté à des fins purement exploratoires.

La structure du réseau des réponses aux items d'anxiété-trait pour le groupe 2a (Figure 9.5, page 303) montre une structure moins divisée que les résultats observés dans le réseau du groupe 1. Les indices de stabilité montrent que ce sont les symptômes 6 (fatigue), 11 (intrusions) et 20 (agitation) entretiennent les connexions les plus fortes avec les autres symptômes du réseau. Ces trois symptômes jouent

un rôle central dans la dynamique du réseau, et influencent les autres variables, tout en étant influencé par elles.

L'item 6 (fatigue) présente plusieurs corrélations partielles positives, avec les items 13 (insécurité; $rp = 0.32$), 3 (autosatisfaction; $rp = 0.28$), 16 (insatisfaction; $rp = 0.27$) et 2 (nervosité; $rp = 0.25$). L'item 11 (intrusions) présente des corrélations partielles positives avec les items 17 (intrusions [b]; $rp = 0.3$), 4 (envie; $rp = 0.29$) et 5 (échec; $rp = 0.25$). L'item 20 (agitation) montre des corrélations positives partielles avec les items 9 (inquiétudes; $rp = 0.37$), 15 (incompétence; $rp = 0.26$) et 2 (nervosité; $rp = 0.22$).

Ces résultats montrent que, dans le groupe 2a, le symptôme de fatigue influence le sentiment d'insatisfaction, de manque de sécurité et de nervosité, tandis que le fait d'avoir des pensées dérangeantes (intrusions) influence le fait d'avoir le sentiment que les autres sont plus heureux (envie) et le sentiment d'échec. Enfin, se sentir agité influence les symptômes de nervosité, d'inquiétudes et le sentiment d'incompétence.

Le Bootstrap sur les résultats du groupe 2 pour les symptômes d'anxiété trait montre une faible stabilité des indices de centralité, notamment pour les mesures de proximité et d'interdépendance, qui affichent des proportions maximales de suppression de données (respectivement 0.13 et 0.21) en deçà du seuil recommandé de 0.5, et du seuil acceptable de 0.25 pour une interprétation fiable. L'indice de force est modérément stable (0.29) mais reste à interpréter avec prudence.

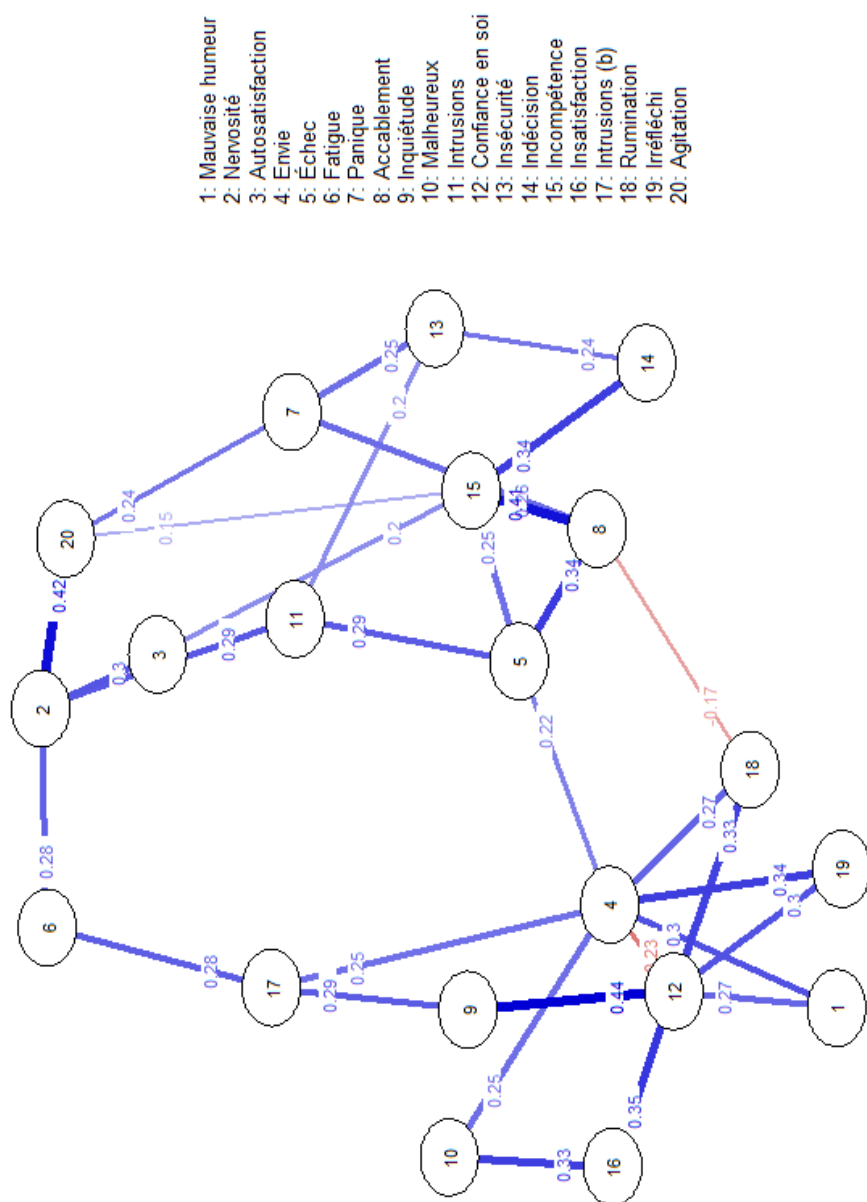


Figure 9.5 – Réseau des symptômes d'anxiété trait : groupe jeunes

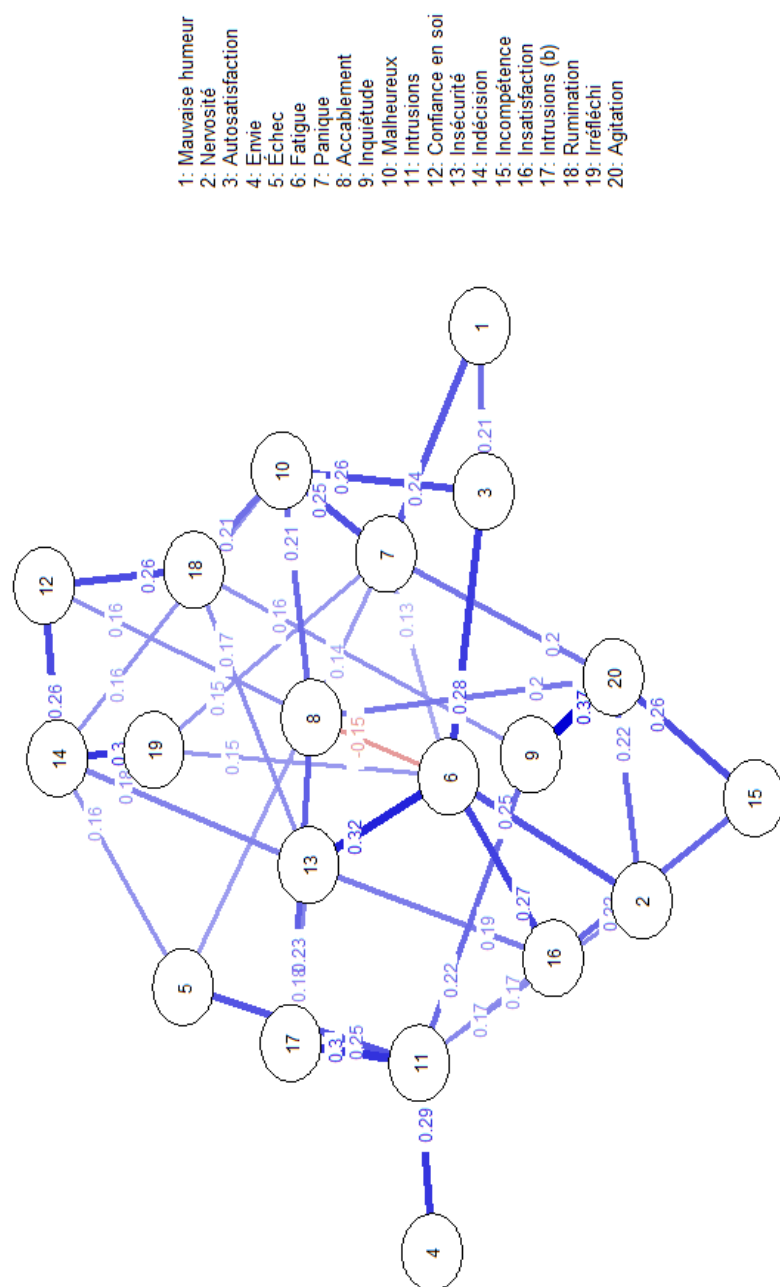


Figure 9.6 – Réseau des symptômes d'anxiété trait : groupe âgés

Dépression et anxiété trait

La structure des facteurs de symptômes de dépression et d'anxiété trait dans le groupe 1 (Figure 9.7, page 307) met en évidence le rôle central du facteur d'anxiété trait FT1 (doutes, accablement, intrusion). Ce facteur se distingue par des indices élevés de force et d'interdépendance, influençant les autres dimensions. FT1 présente des corrélations partielles positives : une forte avec le facteur d'anxiété FT3 (perturbations cognitives et comportementales, $r_p = 0.61$) et une faible à modérée avec le facteur de dépression FD6 (irritabilité, $r_p = 0.21$).

Ces résultats suggèrent que les symptômes associés au facteur FT1 (agitation, pensées intrusives, sentiments d'échec, d'incompétence et d'accablement) influencent à la fois l'intensité de l'anxiété décrite par FT3 (nervosité, faible auto-satisfaction, insécurité, panique, fatigue) et la manifestation de signes dépressifs comme l'irritabilité et l'indécision (FD6).

Par ailleurs, un cluster distinct émerge autour du facteur FT5 (humeur, malheur, irréflection), qui présente des corrélations modérées à fortes avec FT2 (pensées dérangeantes, $r_p = 0.51$) et FT4 (envie, $r_p = 0.45$). Cela indique que les jeunes adultes présentant une mauvaise humeur, un sentiment de malheur ou une impression de ne pas être stable ou réfléchi (FT5) tendent également à éprouver des pensées intrusives, de l'inquiétude et un manque de confiance en eux (FT2), tout en ressentant de l'envie face au bonheur perçu chez les autres (FT4).

Les résultats du bootstrap et de l'analyse de stabilité de corrélation sur le réseau des symptômes de dépression et d'anxiété trait pour le groupe 1 révèlent des coefficients de stabilité sous seuil. Les résultats de la structure de réseaux sur les facteurs de dépression et d'anxiété chez les adultes jeunes est donc à considérer de manière exploratoire.

La structure du réseau des réponses aux facteurs de dépression et d'anxiété pour le groupe 2b (Figure 9.7, page 307) met en évidence plusieurs corrélations partielles positives. Les indices de force les plus élevés parmi les facteurs d'anxiété sont associés aux éléments FT1 (doutes, accablement, intrusion) et FT5 (humeur, malheur, irréflection). Le facteur FT1 présente également les plus grandes valeurs de force et d'interdépendance, ce qui en fait un symptôme plus central dans le réseau.

Les facteurs FT5 et FT1 présentent des corrélations partielles positives significatives avec le facteur d'anxiété FT3 (inquiétudes, nervosité, fatigue), avec des coefficients respectifs de $r_p = 0,43$ (FT5 : FT3) et $r_p = 0,42$ (FT1 : FT3). De plus, FT5 est relié au facteur de dépression FD6 (irritabilité), avec un coefficient

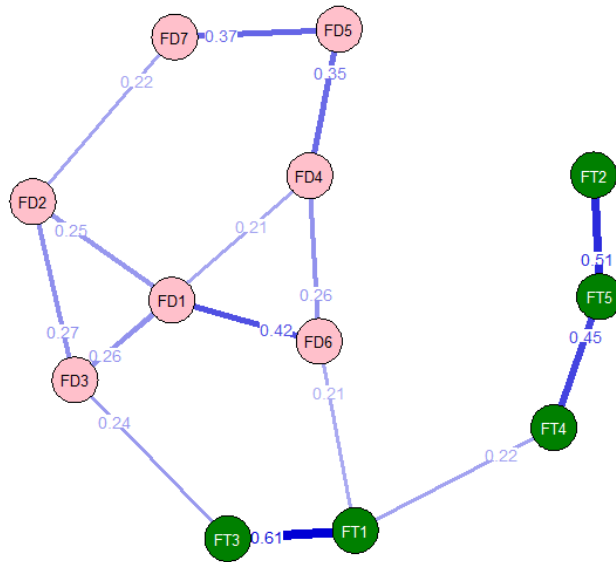
$r_p = 0,32$ (FT5 : FD6). Le facteur FT5 représente les réponses des participants aux items de mauvaise humeur, de sentiments d'être malheureux, insatisfaits et peu stables ou réfléchis.

Ces symptômes semblent jouer un rôle central dans le réseau des symptômes d'anxiété du groupe 2b composant le facteur FT1 (sentiment d'échecs dans le passé, de culpabilité, de dévalorisation, sentiments négatifs envers soi, pleurs et modifications de l'appétit) et dans le facteur FT3 (se sentir nerveux, avoir peu d'autosatisfaction, se sentir en insécurité et ressentir de la panique, se sentir fatigué). Le facteur FT5 exercerait également une influence sur le facteur FD6, qui représente les symptômes dépressifs d'irritabilité et d'indécision.

Ces résultats semblent montrer que, au sein du groupe 2b, les personnes âgées qui présentent le symptôme de mauvaise humeur, de sentiment de malheur ou d'irréflexion (FT5) tendent également à éprouver des inquiétudes, de la nervosité et de la fatigue (FT3), ainsi qu'un sentiment d'accablement et de doute (FT1). Par ailleurs, ces personnes manifestent également des symptômes dépressifs tels que l'irritabilité et l'indécision (FD6). Ces observations soulignent l'existence de liens étroits entre les dimensions de l'anxiété et de la dépression dans ce groupe, où certains symptômes, comme ceux du facteur FT5, jouent un rôle central dans la dynamique des deux troubles. Ces interactions complexes suggèrent une interdépendance symptomatique qui pourrait exacerber l'impact global de l'anxiété et de la dépression, renforçant l'idée d'une continuité entre ces deux dimensions psychopathologiques chez les personnes âgées.

Les résultats du bootstrap et de l'analyse de stabilité de corrélation sur le réseau des symptômes de dépression et d'anxiété trait pour le groupe 2a révèlent des coefficients de stabilité très faibles pour les mesures d'interdépendance et de proximité, avec des valeurs de 0 dans les deux cas. L'indice de force présente une valeur de 0.21, ce qui reste légèrement en dessous du seuil d'interprétation ($CS = 0.25$). Les résultats de la structure de réseaux sur les facteurs de dépression et d'anxiété chez les adultes âgés est donc à considérer de manière exploratoire.

Symptômes de dépression et d'anxiété chez les jeunes adultes



Symptômes de dépression et d'anxiété chez les adultes âgés

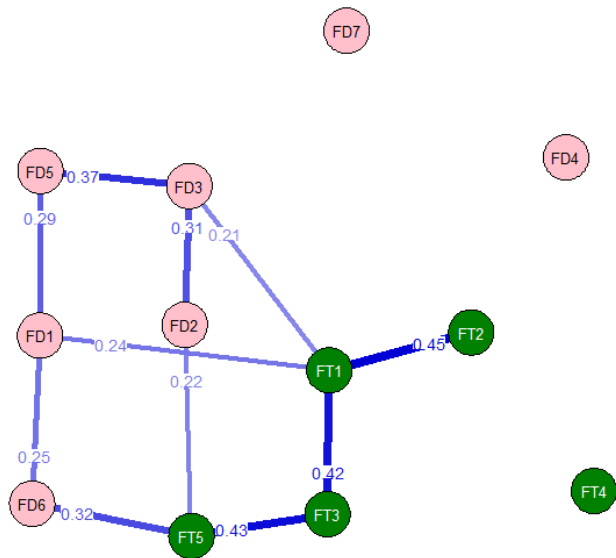


Figure 9.7 – Réseaux de facteurs dépression et anxiété

Note : Indices représentés : Facteurs d'anxiété trait : (FT1) Doutes, accablement, intrusion; (FT2) Pensées dérangeantes; (FT3) Inquiétudes, nervosité, fatigue; (FT4) Envie; (FT5) Mauvaise humeur, malheur, manque de réflexion; Facteurs dépressifs : (FD1) Emotions négatives; (FD2) Détresse émotionnelle; (FD3) Perturbations cognitives et comportementales; (FD5) Manque d'énergie; (FD6) Irritabilité; (FD7) Perte d'intérêt.

9.4 Discussion

Cette recherche explore les différences entre jeunes adultes et personnes âgées à l'aide de deux outils psychométriques : le BDI II et le volet Trait du STAI. L'étude se concentre sur les variations générationnelles dans les réponses à ces échelles chez des participants présentant des scores inférieurs aux seuils cliniques de dépression. Cela implique que les différences observées concernent des variations normales des traits ou tendances émotionnelles, et non des symptômes pathologiques. Ces résultats mettent en lumière des expressions non cliniques de symptômes, distinctes des manifestations d'un trouble dépressif.

L'analyse des résultats s'est déroulée en trois étapes. Tout d'abord, les réponses à chaque item ont été comparées entre les groupes de jeunes et de personnes âgées. Ensuite, les items ont été regroupés en un nombre réduit de dimensions à l'aide d'analyses factorielles, et la fréquence de ces dimensions a été comparée entre les deux groupes. Enfin, les relations entre les symptômes de dépression et d'anxiété ont été examinées dans chaque groupe à travers des analyses de réseaux. Cette dernière approche visait à considérer les symptômes comme un système d'éléments interconnectés et à observer leurs interactions (Borsboom & Cramer, 2013). Soulignons cependant que les analyses en réseau réalisées n'ont permis de proposer que des réseaux exploratoires, dont les résultats ne sont pas généralisables en raison de l'instabilité des indices observés. Ces structures de réseaux devront être confirmées par des analyses sur un échantillon plus large afin de tester leur robustesse (Epskamp et al., 2018).

9.4.1 Symptômes dépressifs

Les 75 participants du groupe des jeunes montraient un score total à la BDI II se situant sous le seuil ou à la limite de celui-ci. Cependant, leur moyenne globale révèle qu'en général, ce groupe répondait positivement à un plus grand nombre d'items de symptômes dépressifs que le groupe des 60 participants âgés qui ont également complété le questionnaire.

L'examen des fréquences de réponses, item par item, montre que les jeunes optaient plus fréquemment pour le seuil 1 en réponse aux questions. Dans la logique du BDI II, chaque item propose au participant de choisir parmi quatre affirmations reflétant une progression dans la gravité ou la fréquence du ressenti d'un symptôme (par exemple, la tristesse). Les options vont de 0 (ex. Je ne me sens pas triste), 1 (ex. Je me sens souvent triste ou abattu), 2 (ex. Je suis constamment

triste ou abattu, et je ne peux pas m'en débarrasser), à 3 (ex. Je suis si triste ou malheureux que je ne peux plus le supporter). Choisir le seuil 1 indique donc une reconnaissance du symptôme, mais sans en percevoir une gravité marquée ou persistante.

Le seuil de 1 a été fréquemment atteint chez une proportion importante de jeunes pour des items tels que l'agitation, la fatigue, les difficultés de concentration, le sentiment d'échec, l'irritabilité, le pessimisme et la culpabilité. Bien que ces symptômes aient été mesurés dans le cadre d'une échelle évaluant la dépression, ils sont également souvent rapportés par des individus confrontés à des situations de stress chronique. Ils figurent notamment parmi les symptômes du burn-out (pour revue voir van Dam, 2021) et du trouble anxieux généralisé (Le Bail et al., 2023). Ces réponses au stress restent toutefois étroitement liées à la dépression, car une exposition prolongée à des situations stressantes entraîne des perturbations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). Exposé de manière excessive et prolongée aux glucocorticoïdes induits par le stress, la capacité des neurones à résister aux agressions se voit réduite. Cela accroît la vulnérabilité et augmente le risque de développer une dépression (Pour revue, voir Godoy et al., 2018). La fatigue et les difficultés de concentration étaient également rapportées au seuil 1 par plus de la moitié des participants âgés. L'absence de différence entre les groupes pour ces deux symptômes est notable et remet en question l'idée, souvent véhiculée, qu'ils seraient des traits inhérents au vieillissement.

Concernant la fatigue, la comparaison des réseaux des symptômes dépressifs révèle cependant une différence entre les groupes quant à sa relation avec les autres symptômes. En effet, ces résultats montrent que, chez les jeunes adultes, la fatigue est liée aux changements dans les habitudes de sommeil. Cette observation suggère que, dans ce groupe, les modifications des habitudes de sommeil pourraient être une cause majeure de la fatigue accrue. En revanche, chez les personnes âgées, la fatigue n'est pas liée à des changements dans les habitudes de sommeil. La fatigue peut être vue comme une expérience subjective complexe. Selon la North American Nursing Diagnosis Association, elle correspond à une sensation accablante impliquant une réduction des capacités pour les activités mentales et physiques habituelles, accompagnée d'un sentiment persistant d'épuisement (Ho & Ng, 2020). Dans une revue de la littérature, Ho et Ng (2020) soulignent l'importance de considérer la fatigue comme un signe d'alerte chez les personnes âgées, en raison de son association fréquente avec de nombreux troubles, dont elle est souvent un symptôme précoce.

Concernant la difficulté de concentration, l'analyse du réseau de symptômes dépressifs chez les jeunes montre une relation modérée entre les difficultés de concentration et le sentiment d'échecs dans le passé, alors que cette relation est inexistante chez les personnes âgées. Chez les jeunes, le sentiment d'échec se trouve également au centre d'un cluster de symptômes contenant également le sentiment négatif envers soi et la culpabilité. Chez les personnes âgées, ce sentiment d'échec est en revanche lié à une attitude critique envers soi-même, de la dévalorisation et de la tristesse. Cela pourrait indiquer que pour tous les participants, le sentiment d'échec s'accompagne d'une opinion négative sur soi. Mais chez les jeunes il s'accompagne de culpabilité, tout en étant source d'inquiétude, affectant la concentration. En revanche, chez les personnes âgées, il s'accompagne de tristesse, dans une logique correspondant plus à du renoncement.

Les analyses factorielles ont mené à plusieurs regroupements des symptômes dépressifs selon des facteurs, et ce pour l'ensemble des participants, jeunes et âgés.

Le facteur principal, expliquant la partie de variance la plus importante a été nommé négativité et est significativement plus marqué dans le groupe des adultes jeunes par rapport à celui des personnes âgées. Celui-ci correspond à une série d'items montrant une relation difficile avec soi-même (sentiments négatifs et attitude critique envers soi, culpabilité et dévalorisation). Ces symptômes sont cohérents avec le biais de négativité qui sous-tend la dépression. Lié à l'existence de schémas de soi dépressifs, de croyances erronées et de pensées automatiques négatives, ce biais de perception influence la manière dont une personne perçoit et réagit à son environnement (Dozois & Beck, 2008). Les changements dans les habitudes alimentaires sont également fortement corrélés à ce facteur de négativité.

Un deuxième facteur dépressif de détresse émotionnelle a été défini par la tristesse, les pleurs, la perte de plaisir et les pensées suicidaires. Celui-ci est moins marqué dans les deux groupes de manière équivalente. Cela porte à considérer que ces conditions ne se retrouvent pas souvent dans les profils non-dépressifs, que ce soit chez les jeunes et les personnes âgées. Ce facteur se trouve fortement en résonance avec les symptômes primaires de la dépression (dysphorie et anhédonie) et il n'est pas étonnant de constater son absence dans une population non pathologique.

Un troisième facteur dépressif, nommé perturbations cognitives et comportementales, est en revanche marqué dans les deux groupes de manière équivalente. Ce facteur est corrélé aux items de pessimisme et d'agitation, dont les résultats, lors

de la comparaison des groupes items par items, ont montré qu'ils étaient significativement plus présents chez les adultes jeunes. La difficulté à se concentrer est également corrélée à ce facteur. Celle-ci est, au contraire, plus marquée dans le groupe des personnes âgées chez qui elle est ressentie par plus de la moitié du groupe, ce qui en fait ici un trait récurrent.

Enfin, la perte d'intérêt pour le sexe était signalée significativement plus souvent par le groupe des personnes âgées. Ce symptôme peut être une conséquence directe du vieillissement, qui entraîne des changements physiologiques chez les hommes comme chez les femmes. Ces changements nécessitent parfois des traitements ou des adaptations pour maintenir une activité sexuelle, reconnue comme bénéfique dans le contexte du vieillissement (pour revue voir Slack et Aziz, 2020).

9.4.2 Symptômes d'anxiété trait

Les groupes ont été comparés en fonction de leurs réponses au volet trait du STAI. Les deux groupes présentaient une tendance anxieuse faible à modérée, mais les scores totaux étaient significativement plus élevés chez les jeunes. Les symptômes étaient cependant systématiquement plus fréquents dans le groupe des jeunes. Les items du volet trait du STAI consistent en des affirmations (par exemple, Je m'inquiète pour des choses sans importance), pour lesquelles les participants indiquent si elles s'appliquent à eux : jamais (1), parfois (2), souvent (3), ou presque toujours (4).

L'analyse des histogrammes de fréquences de réponses révèle que les participants âgés répondaient majoritairement jamais ou parfois à de nombreux items, tandis que les jeunes répondaient plus fréquemment souvent ou presque toujours, démontrant que les symptômes ressentis par les jeunes le sont de manière plus constante. Ces résultats s'expliquent en partie par l'importante prévalence de l'anxiété chez les adultes jeunes. En effet, les troubles liés à l'anxiété sont parmi les conditions psychiatriques les plus fréquentes dans l'Union Européenne (Wittchen & Jacobi, 2005). Les jeunes adultes sont l'un des groupes les plus touchés par l'anxiété (entre 16 % et 27 % entre 18 et 65 ans) (Duveau & Hermans, 2024). Cette prévalence élevée peut être attribuée à divers facteurs, notamment le stress lié au travail, les pressions sociales et économiques, et les événements de vie stressants (Remes et al., 2016).

Huit items seulement ne révélaient pas de différences significatives entre les groupes. Cette absence de variation suggère que, quel que soit leur âge, les partici-

pants éprouvaient rarement un manque d'amabilité ou de bonne humeur, ou un désir d'être aussi heureux que les autres. En revanche, tous les groupes rapportaient plus fréquemment des sentiments de manque de stabilité, de sérénité ou de satisfaction. Enfin, concernant des aspects tels que les pensées perturbatrices et la sensation de manquer de calme ou de réflexion, les réponses de l'ensemble des participants oscillaient généralement entre "jamais" et "parfois".

Les analyses en réseau sur les traits d'anxiété ont donné des résultats différents selon les groupes, mais seul le réseau des personnes âgées peut être prudemment interprété, celui des jeunes devant être traité de manière exploratoire.

Le réseau des symptômes anxieux des jeunes a montré deux clusters distincts. Un premier cluster se marque autour des items de manque de confiance en soi et du désir d'être aussi heureux que les autres semblent l'être. Le sentiment de manquer parfois de confiance en soi semble influencer, chez les jeunes, le fait de ne pas se sentir posé, stable et réfléchi, de prendre les déceptions trop à cœur et de ne pas se sentir satisfait. Le second cluster de symptômes observés chez les jeunes s'organise autour du sentiment d'incompétence, qui semble influencer et s'accompagner de la difficulté à prendre des décisions, du sentiment d'être dépassé par des difficultés insurmontables (accablement), eux-mêmes reliés au sentiment d'échec. Le premier cluster pourrait marquer une réalité des adultes pris dans la vie active qui sont plus vulnérables aux déceptions lorsqu'ils manquent de confiance en soi, ce qui s'accompagne d'une insatisfaction personnelle et d'une envie d'avoir ce que les autres semblent avoir. Le second cluster montrerait une logique dans laquelle le sentiment d'incompétence s'accompagne d'une impression d'être dépassé par des difficultés insurmontables et d'un sentiment d'échec.

Le réseau des symptômes anxieux des participants âgés se structure différemment par rapport à celui des jeunes. Au sein de celui-ci, c'est le fait de ressentir souvent de la fatigue qui induit le plus la présence d'autres symptômes, notamment le sentiment d'insécurité, de nervosité et d'insatisfaction. À noter que lors de l'observation des symptômes dépressifs, le changement des habitudes de sommeil n'était pas particulièrement marqué chez les participants âgés alors que la fatigue l'était. Ici encore, ce résultat invite à questionner le ressenti de fatigue chez les personnes âgées comme un élément alarmant par rapport aux deux conditions (anxieuse et dépressive). Un autre symptôme central de ce réseau est la présence de pensées intrusives et dérangeantes qui semblent évoluer en commun avec le désir d'être aussi heureux que les autres semblent l'être et le sentiment d'échec. Enfin, au sein de ce groupe de personnes âgées, le fait de se sentir agité influence

les symptômes de nervosité, d'inquiétudes et le sentiment d'incompétence.

La recherche de facteurs latents pour les résultats d'anxiété trait pour l'ensemble des participants a permis d'identifier plusieurs dimensions clés du vécu anxieux. Trois facteurs principaux ont émergé de l'analyse. Un premier facteur de doutes, accablement et intrusions, regroupe des éléments liés à une perception de perte de contrôle et de compétences, ainsi que des pensées intrusives. Il semble refléter une expérience générale de surcharge émotionnelle et cognitive, où les individus se sentent accablés par les difficultés et envahis par des pensées qui les perturbent. Un deuxième facteur de pensées dérangeantes, met en évidence des préoccupations excessives, notamment la tendance à ruminer sur des déceptions et à accorder une importance disproportionnée à des idées ou événements mineurs. Ce facteur est associé à un manque de confiance en soi et à une prédisposition à se laisser affecter émotionnellement par des préoccupations par ailleurs jugées sans fondement. Enfin, le troisième facteur, d'inquiétude nervosité, fatigue, semble représenter une dimension de tension physique et émotionnelle, caractérisée par un état de nervosité, d'inquiétude, et une sensation de ne pas être à la hauteur. Ce facteur est également associé au ressenti de fatigue.

Seul le facteur de doutes, accablement et intrusions est significativement plus présent dans le groupe des adultes jeunes que dans celui des personnes âgées.

9.4.3 Dépression et anxiété

Les résultats montrent que, dans une population âgée ne présentant pas de troubles dépressifs, l'anxiété est significativement moins prononcée que chez des adultes jeunes. Ce constat s'aligne avec les observations de Balsamo et al. (2018), qui identifient l'anxiété comme l'un des traits caractéristiques de la dépression chez les personnes âgées. Conformément à ces travaux, la présente étude confirme que, dans un groupe de personnes âgées exemptes de dépression, l'anxiété est moins marquée que chez les jeunes adultes.

L'analyse en réseau réalisée sur l'ensemble des facteurs (dépression et anxiété trait) a révélé, chez les jeunes adultes, un rôle central du facteur d'anxiété lié aux doutes, à l'accablement et aux intrusions de pensées. Ce facteur influence à la fois la dimension anxieuse de perturbations cognitives et comportementales et la dimension dépressive d'irritabilité et d'indécision. En dehors de ce lien, les facteurs de dépression et d'anxiété ne montrent pas d'autres relations significatives pour le groupe des jeunes adultes.

Pour les adultes âgés, l'analyse en réseau des facteurs de dépression et d'anxiété montre davantage de connexions entre ces deux groupes de facteurs. Le facteur d'anxiété lié aux doutes, à l'accablement et aux intrusions joue également un rôle central, influençant non seulement les symptômes anxieux représentés par les pensées dérangeantes, l'inquiétude, la nervosité et la fatigue, mais aussi, dans une moindre mesure, les facteurs dépressifs d'émotions négatives et de perturbations cognitives et comportementales. De plus, chez les personnes âgées, le facteur anxieux de mauvaise humeur est modérément lié au facteur dépressif d'irritabilité et d'indécision, et légèrement lié au facteur dépressif de détresse émotionnelle. Il est à noter que ces facteurs étaient peu ressentis au sein du groupe des personnes âgées, mais lorsqu'ils se manifestaient, ils apparaissaient ensemble.

9.5 Conclusion, limites et perspectives

Cette recherche offre des perspectives intéressantes et innovantes, mais présente aussi plusieurs limites méthodologiques qui restreignent la possibilité de généralisation de ses conclusions. Les analyses en composantes principales et les analyses factorielles confirmatoires indiquent des ajustements acceptables des modèles aux données. Cependant, la complexité moyenne des items et les indices AIC et BIC élevés suggèrent une structure complexe, potentiellement instable. De plus, les indices CFI et TLI sont inférieurs aux seuils généralement acceptés pour une bonne adéquation du modèle (≥ 0.90), indiquant un ajustement modéré. La taille limitée de l'échantillon dans le contexte des analyses factorielles limite également la robustesse et la généralisation des résultats. Les analyses en réseau des symptômes révèlent une faible robustesse des mesures centrales ($CS < 0.25$) pour les résultats du BDI II et de l'anxiété chez les jeunes, ce qui limite la fiabilité des conclusions. En conséquence, ces analyses doivent être considérées comme exploratoires, permettant de formuler des hypothèses initiales sur les familles de symptômes à explorer davantage. Toutefois, aucune interprétation définitive ne peut être justifiée sans validation supplémentaire sur des échantillons plus importants et diversifiés.

Des différences significatives dans les caractéristiques démographiques des groupes étudiés sont également notées. Notamment, la proportion de droitiers est plus faible dans le groupe 1 (80.0 %) par rapport aux groupes 2a (92.3 %, $p = 0.012$) et 2b (98.3 %, $p = 0.003$). Bien que la littérature n'ait pas été explorée de manière systématique à ce sujet, certaines études (Denny, 2009 ; Packheiser et al., 2021) suggèrent une association entre la latéralité et des troubles tels que la dé-

pression et l'anxiété. Ces différences pourraient donc potentiellement influencer les résultats.

En conclusion, bien que cette recherche apporte des éléments précieux, les limitations méthodologiques identifiées, notamment en termes de puissance statistique, de complexité des modèles et de différences démographiques entre les groupes, suggèrent que les résultats doivent être interprétés avec prudence. Une validation supplémentaire sur des échantillons indépendants et plus diversifiés est nécessaire pour confirmer ces observations et renforcer la validité des conclusions. Une complétion des données auprès d'autres participants permettra une amélioration de la puissance statistique et la robustesse des analyses, notamment celles en réseau et factorielles. Lors de cette nouvelle phase de recherche de participants, une attention particulière pourra être apportée à un équilibrage de la latéralité entre les groupes.

Résumé du Chapitre 9

Ce chapitre présente une analyse des différences générationnelles concernant les symptômes dépressifs et les traits d'anxiété subcliniques, mettant en lumière leur expression dans une population tout venant.

Deux groupes (jeunes et âgés) sont comparés par (1) la fréquence des symptômes dépressifs et anxieux; (2) une exploration des relations entre les symptômes via des analyses de réseaux présentée à des fins exploratoires eu égard à la nécessité de confirmer leur stabilité sur des échantillons plus larges.

Les comparaisons réalisées sur les symptômes dépressifs ont montré que les jeunes adultes ($N = 75$) présentent plus de symptômes dépressifs que les personnes âgées ($N = 60$) tout en restant sous les seuils cliniques. Les jeunes signalent souvent des symptômes comme l'agitation, la fatigue, les difficultés de concentration, le pessimisme et la culpabilité. Ces éléments, bien que pouvant être aussi liés à un quotidien plus stressant, restent en interaction avec des mécanismes de vulnérabilité à la dépression.

Les résultats montrent que la fatigue et les difficultés de concentration sont fréquentes dans les deux groupes, remettant en question la tendance à les considérer comme des soucis liés au vieillissement. Chez les jeunes, la fatigue est liée à des changements de sommeil, alors qu'elle semble avoir une origine différente chez les personnes âgées. Les jeunes associent également les difficultés de concentration au sentiment d'échec et à la culpabilité, tandis que chez les personnes âgées, ces difficultés s'accompagnent davantage de tristesse et de dévalorisation. Ce lien fait de la fatigue chez les personnes âgées un symptôme important qui doit être considéré avec rigueur.

Les comparaisons réalisées sur les symptômes anxieux ont montré que l'anxiété est globalement moins marquée chez les personnes âgées, confirmant des études précédentes. Les jeunes expriment leurs symptômes de manière plus constante, reflétant une prévalence accrue de l'anxiété dans ce groupe. Les analyses en réseau révèlent chez les jeunes deux clusters d'anxiété, l'un autour du manque de confiance en soi, l'autre centré sur le sentiment d'incompétence. Chez les personnes âgées, la fatigue est également un symptôme central pour l'anxiété, influençant d'autres éléments tels que l'insécurité et l'insatisfaction. Enfin, des analyses de réseau incluant les facteurs d'anxiété et de dépression montrent que chez les jeunes, les traits d'anxiété et de dépression ne sont que peu liés tandis qu'une interrelation plus globale apparaît dans le réseau des personnes âgées.

Chapitre 10 : Symptômes d'anxiété et de dépression dans les contextes de maladie d'Alzheimer et de dépression majeure

10.1 Introduction

Dans l'étude précédente, les profils symptomatiques dépressifs et anxieux ont été comparés entre un groupe de jeunes adultes et un groupe de personnes âgées, sans troubles particuliers. Les résultats ont montré que, bien que tous les participants présentaient des scores sous le seuil clinique de la dépression, les jeunes adultes rapportaient plus fréquemment des symptômes dépressifs. Par ailleurs, bien que l'anxiété mesurée dans les deux groupes variait de faible à modérée, les jeunes adultes exprimaient plus régulièrement des traits d'anxiété. Ces observations concordent avec des études épidémiologiques démontrant une prévalence moindre de l'anxiété et de la dépression chez les adultes âgés comparés aux jeunes adultes (Duveau & Hermans, 2024 ; Kessler et al., 2005).

Bien que la dépression soit moins fréquente chez les personnes âgées par rapport aux adultes jeunes, elle représente une problématique médicale sérieuse dans le contexte du vieillissement (Alexopoulos, 2019 ; Gasser et al., 2018 ; Sibille et al., 2019). Les adultes âgés sont particulièrement vulnérables aux conséquences délétères de la dépression, notamment en raison de la détérioration rapide de leur état général, d'un risque accru de récurrence et d'un taux élevé de suicide (Kessler et al., 2005). Un diagnostic précoce est essentiel, car la prise en charge efficace du premier épisode, généralement moins sévère que les récurrences (Kessing, 2008),

permet de réduire ce taux de récurrence (Sim et al., 2016).

La dépression est également rencontrée en comorbidité de la MA à son stade débutant (Leyhe et al., 2017). Cependant, les estimations de sa prévalence varient considérablement dans la littérature, en raison de l'hétérogénéité des méthodes utilisées, des échelles d'évaluation (auto- ou hétéro-rapportées) et des critères diagnostiques adoptés (Chiu et al., 2012; Olin et al., 2002; Starkstein & Mizrahi, 2006; Teng et al., 2008). Malgré ces divergences, un consensus existe : bien qu'il ne s'agisse pas systématiquement d'épisodes dépressifs majeurs au sens diagnostique, les symptômes dépressifs figurent parmi les manifestations comportementales et psychologiques les plus fréquentes de la MA à son stade débutant, tout comme l'anxiété (Aalten et al., 2007; Anor et al., 2017; De Mauléon et al., 2019; Iravani et al., 2022; Laganà et al., 2022). Par ailleurs, il est essentiel de pouvoir distinguer une dépression majeure de symptômes dépressifs liés à la MA puisque ces derniers ne suivent pas la même évolution et ne répondraient pas de la même manière au traitement pharmaceutique. En ce sens, la présence d'anxiété est également essentielle à diagnostiquer eu égard à son influence sur le traitement et l'évolution des autres symptômes. Lorsque l'anxiété se manifeste en même temps que la dépression, elle est prédictive d'une moins bonne réponse du patient au traitement pharmacologique de la dépression (Balsamo et al., 2018). Mais peu d'information existe sur sa relation à la dépression dans un contexte neurodégénératif.

Une précédente revue de la littérature (chapitre 8) a pu montrer que la majorité des études sur la MA traite la dépression comme une entité unifiée, sans explorer en détail les profils symptomatiques spécifiques. Pourtant, l'importance de l'analyse des symptômes a été démontrée comme pertinente par plusieurs auteurs (Ramakers et al., 2010; Shdo et al., 2020).

Shdo et al. (2020) ont identifié des schémas symptomatiques dépressifs clés qui différenciaient les patients atteints de la MA de ceux atteints d'autres troubles cognitifs majeurs. Ils ont noté que les patients atteints de MA présentaient une inquiétude significative concernant le fonctionnement cognitif mais des niveaux plus faibles d'inquiétude générale, moins de tendance au retrait et moins de désespoir. Cependant, des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer et affiner ces résultats.

L'objectif de cette étude est d'examiner les symptômes dépressifs et anxieux auto-rapportés dans trois groupes distincts : un groupe de personnes âgées sans troubles neurocognitifs ou thymiques, un groupe de personnes âgées atteintes

de dépression majeure, et un groupe de patients atteints de la MA à son stade débutant. L'objectif principal est d'identifier des différences relatives aux symptômes dépressifs et anxieux subcliniques dans la MA par rapport à des personnes saines et également de déterminer si les clusters symptomatiques dans la MA diffèrent de ceux observés chez les patients souffrant de dépression majeure. Au regard des importantes différences résultant du choix d'outils lors de la mesure des symptômes dépressifs, les participants ont répondu à deux échelles de mesures, la Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage et al., 1982) et le Beck depression inventory (BDI II) dans sa version révisée (A. Beck, R. Steer, R. Ball, et al., 1996). Les symptômes anxieux sont mesurés avec le State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, 1970; Spielberger, 2010). Les différences entre ces questionnaires sont développées plus avant.

10.2 Méthode

10.2.1 Outils de mesure

Geriatric Depression Scale : La GDS (Yesavage et al., 1982) est un questionnaire conçu pour évaluer la présence de symptômes dépressifs chez les personnes âgées. Elle se compose de 30 affirmations (voir tableau 10.1, page 323) à réponse dichotomique (oui/non). Chaque réponse indicative d'un symptôme dépressif est notée 1, tandis que dans le cas contraire, la question est cotée avec un score de 0. Conçue pour répondre aux particularités des patients âgés, cette échelle exclut les items liés à des symptômes somatiques susceptibles d'être associés à des problèmes de santé ou au vieillissement normal. La formulation simple des questions facilite son utilisation, même auprès de personnes présentant des troubles cognitifs légers. La GDS 30 peut être administrée par un professionnel de santé ou auto-administrée.

Sur le plan psychométrique, la GDS 30 présente une excellente consistance interne ($0,80 < \alpha < 0,95$) et une fiabilité test-retest élevée ($r > 0,85$) (Yesavage et al., 1982). Elle montre également une forte validité convergente avec d'autres outils de dépistage de la dépression, une sensibilité de 82 % et une spécificité de 76 % (Krishnamoorthy et al., 2020; Wancata et al., 2006). Les scores permettent de catégoriser les patients selon des seuils cliniques : absence de dépression (0-9), dépression légère à modérée (10-19) et dépression sévère (≥ 20) (Wancata et al., 2006). Initialement normée sur des participants âgés de 55 ans et plus (Yesavage et al., 1982), la GDS 30 a depuis prouvé son efficacité auprès de différentes tranches

d'âge : adultes vieillissants (<65 ans), jeunes seniors (65-75 ans) et seniors plus âgés (>75 ans) (Weintraub et al., 2007).

En pratique clinique, la version abrégée de 15 items (GDS 15) est souvent privilégiée pour sa rapidité et sa facilité d'administration, tout en offrant une performance diagnostique comparable à celle de la GDS 30. Cette préférence a été confirmée par une méta-analyse récente (Mitchell et al., 2010). La version à 30 items reste néanmoins fréquemment utilisée dans le cadre de la recherche et a été choisie pour la présente recherche.

Item	Affirmation	Code symptôme
1	Êtes-vous satisfait(e) de votre vie?	Satisfaction vie
2	Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités?	Renoncement activités
3	Avez-vous l'impression que votre vie est vide?	Vie vide
4	Vous ennuyez-vous souvent?	Ennui fréquent
5	Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?	Optimisme avenir
6	Êtes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?	Pensées récurrentes
7	Êtes-vous de bonne humeur la plupart du temps?	Bonne humeur
8	Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?	Crainte avenir
9	Êtes-vous heureux(se) la plupart du temps?	Bonheur fréquent
10	Avez-vous souvent besoin d'aide?	Besoin d'aide
11	Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place?	Nervosité excessive
12	Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir?	Préférence isolement
13	L'avenir vous inquiète-t-il?	Inquiétude avenir
14	Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?	Mauvaise mémoire
15	Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	Merveilleux - époque
16	Avez-vous souvent le cafard?	Cafard fréquent
17	Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?	Sentiment inutilité
18	Ressassez-vous beaucoup le passé?	Ressassement passé
19	Trouvez-vous que la vie est passionnante?	Vie passionnante
20	Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?	Difficultés nouveaux projets
21	Avez-vous beaucoup d'énergie?	Énergie abondante
22	Désespérez-vous de votre situation présente?	Désespoir présent
23	Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre?	Situation des autres meilleure
24	Êtes-vous souvent irrité(e) par des détails?	Irritation détails
25	Éprouvez-vous souvent le besoin de pleurer?	Envie pleurer
26	Avez-vous du mal à vous concentrer?	Difficultés concentration
27	Êtes-vous content(e) de vous lever le matin?	Joie au lever
28	Refusez-vous souvent les activités proposées?	Refus activités
29	Vous est-il facile de prendre des décisions?	Facilité de décisions
30	Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois?	Clarté d'esprit

Table 10.1 – Liste des items et codes symptômes de la GDS

Note : Les affirmations formulées dans un sens positif ont une cotation inversée; dans les résultats la présence de l'item indique le sens dépressif de l'expression. Par exemple, avoir le point à « facilité de décision » indique que la personne ressent des difficultés par rapport au fait de prendre des décisions.

Beck depression scale II : Les explications sont reprises dans la section 9.2.1, situé en page 281.

State-Trait Anxiety Inventory - Volet trait : Les explications sont reprises dans la section 9.2.1, situé en page 282.

State-Trait Anxiety Inventory - Volet état : Le volet état du questionnaire comporte 20 affirmations (voir tableau 10.2) à propos de ce qui est ressenti par la personne juste au moment actuel. Les répondants doivent juger, pour chaque affirmation, à quel point celle-ci leur correspond (oui, plutôt oui, plutôt non, non). Ce volet état mesure une anxiété temporaire ou situationnelle, c'est-à-dire que le résultat reflète des émotions et sentiments actuels, qui peuvent fluctuer en fonction des circonstances.

Item	Affirmation	Code Symptôme
1	Je me sens calme.	Non calme
2	Je me sens sans inquiétudes, en sécurité, en sûreté.	Manque d'assurance
3	Je suis tendu(e), crispé(e).	Tendu
4	Je me sens surmené(e).	Surmené
5	Je me sens tranquille, bien dans ma peau.	Pas à l'aise
6	Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e).	Bouleversé
7	L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.	Anticipations négatives
8	Je me sens content(e).	Mécontent
9	Je me sens effrayé(e).	Effrayé
10	Je me sens à mon aise (je me sens bien).	Pas bien
11	Je sens que j'ai confiance en moi.	Pas confiance en soi
12	Je me sens nerveux (nerveuse), irritable.	Nerveux
13	J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).	Peur
14	Je me sens indécis(e).	Indécis
15	Je suis décontracté(e), détendu(e).	Pas détendu
16	Je suis satisfait(e).	Insatisfait
17	Je suis inquiet soucieux (inquiète, soucieuse).	Inquiétude
18	Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouté(e).	Déconcerté
19	Je me sens solide, posé(e) pondéré(e), réfléchi(e).	Fragile
20	Je me sens de bonne humeur, aimable.	Mauvaise humeur

Table 10.2 – Correspondance entre le volet "état" du STAI et les symptômes associés.

10.2.2 Participants

Trois groupes ont été composés pour cette recherche. Le groupe contrôle (N = 158) est constitué de personnes âgées n'ayant aucun diagnostic de troubles psychiatriques ou neurologiques. Le groupe dépression (N = 46) se compose de personnes ayant été diagnostiquées pour une dépression majeure selon les critères du DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Le groupe MA (N = 58) regroupe des patients ayant reçu un diagnostic de MA au stade débutant, conformément aux critères du NINCDS-ADRDA (Dubois et al., 2007). Le groupe contrôle est composé des mêmes participants que l'étude présentée dans le chapitre 9 auxquels ont été ajoutés les données de 2 personnes ayant répondu aux mêmes questionnaires dans un autre cadre de recherche. Les groupes de patients sont composés des mêmes participants que l'étude présentée dans le chapitre 6, ainsi que de 32 participants (15 patients atteints de MA et 17 patients souffrant de dépression) répondant aux mêmes critères d'inclusion et ayant répondu aux mêmes questionnaires dans un autre cadre de recherche.

Les données démographiques, présentées dans le tableau 10.3, montrent que les 158 participants du groupe contrôle sont majoritairement droitiers (92.4 %) et 50 % des participants sont de femmes. La moyenne d'âge est de 66.65 ans (± 4.56) et le niveau moyen d'éducation (nombre d'années d'éducation formelles depuis la première primaire) est de 12.82 ans (± 2.62). A noter que seuls 60 participants du groupe contrôle ont répondu également au BDI II alors que le reste du groupe a répondu uniquement à la GDS et aux deux volets du STAI. Le groupe dépression inclut 46 participants, exclusivement droitiers, dont 67.4 % de femmes. L'âge moyen est de 70,35 ans ($\pm 8,79$) et le niveau d'éducation moyen s'élève à 11.43 ans (± 3.12). Le groupe MA est composé de 58 patients, majoritairement droitiers (96.6 %), avec 43 % de femmes. L'âge moyen est de 74.98 ans (± 5.33), et le niveau d'éducation est de 11.26 ans (± 2.99). Les groupes se distinguent significativement en terme d'âge et de niveau socio-culturel.

Les performances cognitives, mesurées par le MMSE, diffèrent significativement entre les groupes. Le score moyen est de 28,96 (± 1.07) dans le groupe contrôle, de 26.86 (± 7.71) dans le groupe dépression et de 25.84 (± 2.68) dans le groupe MA. Les niveaux de dépression évalués par la GDS montrent également des différences marquées : les scores moyens sont de 4.34 (± 4.02) dans le groupe contrôle, ce qui situe le groupe sous le seuil d'une dépression minimale ; de 14.35 (± 6.59) dans le groupe dépression, ce qui situe le groupe au seuil d'une dépression modérée ; et de 7.98 (± 5.34) dans le groupe Alzheimer, ce qui situe le groupe au seuil

d'une dépression légère. Concernant l'anxiété, les scores moyens à l'échelle STAI-État s'élèvent à 25.50 ($\pm$ 6.57) pour le groupe contrôle, ce qui situe le groupe au seuil d'une anxiété faible; 39.76 ($\pm$ 13.95) pour le groupe dépression, ce qui situe le groupe au seuil d'une anxiété élevée; et 29.22 ($\pm$ 10.75) pour le groupe de patients atteints de la MA, ce qui situe le groupe au seuil d'une anxiété modérée. Les scores STAI-Trait suivent une tendance similaire, avec des valeurs respectives de 34.00 ($\pm$ 8.25), ce qui situe le groupe contrôle au seuil d'une anxiété faible; 49.09 ($\pm$ 10.35), ce qui situe le groupe dépression au seuil d'une anxiété élevée; et 40.71 ($\pm$ 8.98), ce qui situe le groupe de patients atteints de la MA au seuil d'une anxiété modérée.

	Contrôle	Dépression	MA	p (KW et χ^2)
N	158	46	58	
Âge	66.65 (4.56)	70.35 (8.79) (a)	74.98 (5.33) (a)(b)	<0.001
Éducation	12.82 (2.62)	11.43 (3.12) (a)	11.26 (2.99) (a)	<0.001
Droitiers (%)	146 (92.4)	46 (100.0)	56 (96.6)	0.101
Femmes (%)	80 (50.6)	31 (67.4)	25 (43.1)	0.042
MMSE	28.96 (1.07)	26.86 (7.71)	25.84 (2.68) (a) (b)	<0.001
Dépression (GDS)	4.34 (4.02)	14.35 (6.59) (a)	7.98 (5.34) (a) (b)	<0.001
Dépression (BDI)	6.92 (4.56)	19.52 (10.95) (a)	8.45 (6.38) (a) (b)	<0.001
Anxiété (État)	25.50 (6.57)	39.76 (13.95) (a)	29.22 (10.75) (b)	<0.001
Anxiété (Trait)	34.00 (8.25)	49.09 (10.35) (a)	40.71 (8.98) (a) (b)	<0.001

Table 10.3 – Caractéristiques démographiques et cliniques

Note : Le tableau a été créé avec la fonction `createtableone()` du package `tableone` (Yoshida et al., 2020). La différence de distribution des données continues selon la variable groupe a été mesurée avec un test de Kruskal-Wallis. La différence des données catégorielles entre les 3 groupes est mesurée avec le test Chi-carré. Les significativités des différences de groupes ont été calculées avec la fonction `pairwise.wilcox.test()`, ajustée avec une correction de Bonferroni; (a) différent de groupe contrôle; $p_{\text{bonf}} < 0.05$, (b) différent de groupe dépression; $p_{\text{bonf}} < 0.05$.

10.2.3 Statistiques

Plusieurs méthodes statistiques ont été utilisées pour répondre aux questions de recherche, tout en respectant les conditions nécessaires à la robustesse des résultats. Toutes les analyses de cette étude ont été réalisées à l'aide du logiciel R (Team, 2013), et le script correspondant est disponible dans le dossier Chapitre 10 sur OSF.

Test de Kruskal Wallis et Chi carré pour effet de groupe

Pour analyser l'effet du groupe (trois niveaux : contrôle, dépression, MA) sur les réponses aux questions du BDI et aux deux volets du STAI, un test de Kruskal-Wallis a été utilisé, adapté pour des variables ordinales. Ce test permet de comparer les distributions des réponses entre les groupes sans supposer de normalité. En parallèle, un test du chi carré a été appliqué aux items de la GDS, dont les réponses sont dichotomiques, afin d'évaluer les différences significatives entre les groupes.

Test exact de Fisher pour comparaisons 2 à 2

Pour examiner les différences de symptômes dépressifs entre les groupes par réponses aux items de la GDS, des tableaux de contingence ont été construits et analysés. Cependant, les conditions d'application du test du chi carré n'étant pas rencontrées (effectifs observés inférieurs à 5 dans plus de 20 % des cellules), les comparaisons ont été réalisées à l'aide du test exact de Fisher, adapté aux données dichotomiques. Les seuils de significativité ont été fixés à $p < 0.05$, avec une correction de Bonferroni pour tenir compte des multiples tests effectués. Les analyses ont été conduites à l'aide du package stats, inclus dans la base du langage R (R Core Team, 2013).

Test de Mann Whitney pour comparaisons 2 à 2

Pour examiner les différences, par groupes deux à deux, de symptômes anxieux, les groupes ont été comparés sur la base des distributions de leurs réponses aux items individuels de la STAI-Trait et Etat. Cette analyse a également été menée sur les résultats des groupes à la BDI. Ces analyses ont été réalisées à l'aide du test de Mann Whitney, adapté à la comparaison des distributions entre deux groupes indépendants lorsque les hypothèses de normalité et d'homogénéité des variances ne sont pas respectées. Ce test permet d'évaluer si les réponses aux items diffèrent significativement entre les groupes, en tenant compte de la nature ordinale des données. Les seuils de significativité ont été fixés à $p < 0.05$, avec une correction de Bonferroni appliquée pour ajuster les seuils aux multiples tests effectués. Les analyses ont été réalisées en utilisant le package stats, inclus dans les paramètres de base du langage R (R Core Team, 2013).

10.3 Résultats

10.3.1 Fréquence de symptômes dépressifs (mesures GDS)

La fréquence des symptômes de dépression mesurés avec la GDS a été mesurée dans les trois groupes (Figure 10.1, page 329). Lors d'une comparaison de l'effet

de groupe (avec trois niveaux : contrôle, dépression, MA) sur les réponses à la GDS à l'aide d'un test de chi-carré, les résultats ont montré un effet du groupe à la valeur $p < 0.001$ pour tous les items, à l'exception de l'item "Inquiétude pour l'avenir" ($p = 0.061$) et "Nervosité excessive" ($p = 0.019$).

Les groupes ont ensuite été comparés deux par deux à l'aide de tests exacts de Fisher, avec un niveau de significativité corrigé selon la méthode de Bonferroni (Tableau 10.4, page 330). Pour presque tous les items de l'échelle de symptômes dépressifs, le groupe de patients souffrant de dépression présente une fréquence significativement plus élevée que le groupe contrôle. Cependant, trois items ne distinguent pas le groupe dépression du groupe contrôle : l'excès de nervosité (item 11), l'inquiétude par rapport à l'avenir (item 13) et l'irritation pour les détails (item 24).

La comparaison entre le groupe contrôle et le groupe MA révèle que le groupe MA présente une fréquence significativement plus élevée ($p_{\text{bonf}} < 0.001$) pour cinq symptômes : le sentiment d'avoir une moins bonne mémoire que les autres (item 14), le sentiment d'inutilité (item 17), la difficulté à se projeter dans l'avenir (item 20), les difficultés de concentration (item 26) et l'impression d'avoir l'esprit moins clair qu'autrefois (item 30).

Enfin, la comparaison de la fréquence des symptômes entre le groupe MA et le groupe dépression montre que ce dernier présente significativement plus souvent les symptômes suivants : insatisfaction par rapport à la vie (item 1), renoncement aux activités (item 2), impression de vide dans leur vie (item 3), préoccupations liées à des pensées qui reviennent sans cesse (item 6), crainte de mauvais présages pour l'avenir (item 8), sentiment de ne pas être heureux (item 9), préférence pour rester seul (item 12), manque d'optimisme par rapport à l'époque (item 15), avoir le cafard (item 16), absence d'intérêt pour la vie (item 19) et besoin fréquent de pleurer (item 25).

10.3.2 Fréquence de symptômes dépressifs (mesures BDI)

La fréquence des symptômes de dépression (BDI II) a été mesurée dans les trois groupes (Figure 10.2, en page 332). Le test de Kruskal Wallis montre un effet général du groupe (avec trois niveaux : contrôle, dépression, maladie d'Alzheimer) sur chaque réponse au BDI ($p < 0.001$). Les groupes ont ensuite été comparés deux par deux à l'aide de tests de Wilcoxon Mann Whitney, avec un niveau de significativité corrigé selon la méthode de Bonferroni (Tableau 10.5, en page 331).



Figure 10.1 – Histogrammes symptômes dépressifs (GDS)

Item	Contrôle ≠ Dépression	Contrôle ≠ Alzheimer	Dépression ≠ Alzheimer
gds1 - Satisfaction vie	< 0.001***	1.00	< 0.01**
gds2 - Renoncement activités	< 0.001***	1.00	< 0.01**
gds3 - Vie vide	< 0.001***	1.00	< 0.05*
gds4 - Ennui fréquent	< 0.01**	0.09	1.00
gds5 - Optimisme avenir	< 0.001***	0.85	0.08
gds6 - Pensées récurrentes	< 0.001***	1.00	< 0.01**
gds7 - Bonne humeur	< 0.01**	0.17	1.00
gds8 - Crainte avenir	< 0.001***	1.00	< 0.01**
gds9 - Bonheur fréquent	< 0.001***	1.00	< 0.01**
gds10 - Besoin aide	< 0.05*	0.28	1.00
gds11 - Nervosité excessive	0.31	1.00	1.00
gds12 - Préférence isolement	< 0.001***	1.00	< 0.01**
gds13 - Inquiétude avenir	0.63	1.00	1.00
gds14 - Mauvaise mémoire	< 0.001***	< 0.001***	1.00
gds15 - Merveilleux époque	< 0.01**	1.00	< 0.05*
gds16 - Cafard fréquent	< 0.001***	0.28	< 0.05*
gds17 - Sentiment inutilité	< 0.01**	0.05*	1.00
gds18 - Ressassement passé	< 0.001***	1.00	0.19
gds19 - Vie passionnante	< 0.001***	1.00	< 0.01**
gds20 - Difficulté projets	< 0.001***	< 0.001***	1.00
gds21 - Énergie abondante	< 0.001***	0.12	1.00
gds22 - Désespoir présent	< 0.001***	0.11	0.36
gds23 - Situation meilleure	< 0.05*	1.00	1.00
gds24 - Irritation détails	0.15	1.00	0.07
gds25 - Envie pleurer	< 0.001***	1.00	< 0.01**
gds26 - Difficulté concentration	< 0.01**	< 0.001***	1.00
gds27 - Joie lever	< 0.01**	1.00	0.19
gds28 - Refus activités	< 0.001***	1.00	0.53
gds29 - Facilité décisions	< 0.01**	0.23	1.00
gds30 - Clarté esprit	< 0.01**	< 0.001***	1.00

Table 10.4 – Comparaisons intergroupes des symptômes dépression (GDS)

Note : Le tableau présente les résultats des tests exacts de Fisher avec des valeurs p ajustées (Bonferroni) pour les comparaisons des réponses aux items de l'échelle GDS entre les groupes contrôle, dépression et MA.

Dans la comparaison entre le groupe contrôle et le groupe MA, presque aucune différence significative n'a été observée pour aucun des items après correction de Bonferroni, à l'exception des symptômes de sentiments négatifs envers soi-même ($W = 1885$, $p_{\text{bonf}} < 0.01$), de perte d'intérêt ($W = 1923$, $p_{\text{bonf}} < 0.01$) et d'indécision ($W = 1993$, $p_{\text{bonf}} < 0.01$). En revanche, plusieurs différences significatives ont été identifiées entre le groupe dépression et le groupe MA. Les patients du groupe dépression avaient des scores plus élevées que ceux du groupe MA sur les items suivants : tristesse ($W = 748$, $p_{\text{bonf}} < 0.01$), pessimisme ($W = 611$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), sentiment d'échecs dans le passé ($W = 802$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$), perte de plaisir ($W = 662$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), culpabilité ($W = 731$, $p_{\text{bonf}} < 0.01$), attitude critique envers soi-même ($W = 690$, $p_{\text{bonf}} < 0.01$), pensées ou désirs de suicide ($W = 769$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), pleurs ($W = 701$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), modifications des habitudes de sommeil ($W = 787$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$), irritabilité ($W = 763$, $p_{\text{bonf}} < 0.01$) et perte d'intérêt pour

le sexe ($W = 779$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$).

Enfin, dans la comparaison entre les groupes contrôle et dépression, des différences significatives sont observées pour tous les items à l'exception des modifications des habitudes de sommeil ($W = 1293$, $p_{\text{bonf}} = 1$), de la fatigue ($W = 1204$, $p_{\text{bonf}} = 1$) et de la difficulté à se concentrer ($W = 1032$, $p_{\text{bonf}} = 0.19$).

Item	Contrôle ≠ Dépression		Contrôle ≠ Alzheimer		Dépression ≠ Alzheimer	
	W	p_{bonf}	W	p_{bonf}	W	p_{bonf}
Tristesse	803	<0.001***	1566	1	748	<0.01**
Pessimisme	506	<0.001***	1688	0.95	611	<0.001***
Échecs dans le passé	870	<0.01**	1555	1	802	<0.05*
Perte de plaisir	652	<0.001***	1619	1	662	<0.001***
Sentiments de culpabilité	932	<0.01**	1386	1	731	<0.01**
Sentiment d'être punie	1051	<0.01**	1571	1	956	0.25
Sentiments négatifs envers soi-même	688	<0.001***	1885	<0.01**	862	0.16
Attitude critique envers soi	871	<0.01**	1404	1	690	<0.01**
Pensées de suicide	922	<0.001***	1459	1	769	<0.001***
Pleurs	801	<0.001***	1505	1	701	<0.001***
Agitation	933	<0.01**	1549	1	847	0.06
Perte d'intérêt	838	<0.001***	1923	<0.01**	1056	1
Indécision	865	<0.01**	1993	<0.01**	1110	1
Dévalorisation	933	<0.01**	1710	0.80	970	1
Perte d'intérêt (bis)	929	<0.05*	1532	1	850	0.12
Modifications des habitudes de sommeil	1293	1	1011	0.07	787	<0.05*
Irritabilité	973	<0.01**	1393	1	763	<0.01**
Modifications de l'appétit	925	<0.05*	1570	1	836	0.09
Difficulté à se concentrer	1032	0.19	1677	1	1011	1
Fatigue	1204	1	1370	1	944	0.70
Perte d'intérêt pour le sexe	822	<0.01**	1514.5	1	779	<0.05*

Table 10.5 – Comparaisons intergroupes des symptômes dépression (BDI II)

Note : Le tableau présente les comparaisons des réponses aux items entre les groupes contrôle, dépression et Alzheimer. Les tests sont basés sur la statistique de Wilcoxon (W) avec ajustement des valeurs p par la correction de Bonferroni.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

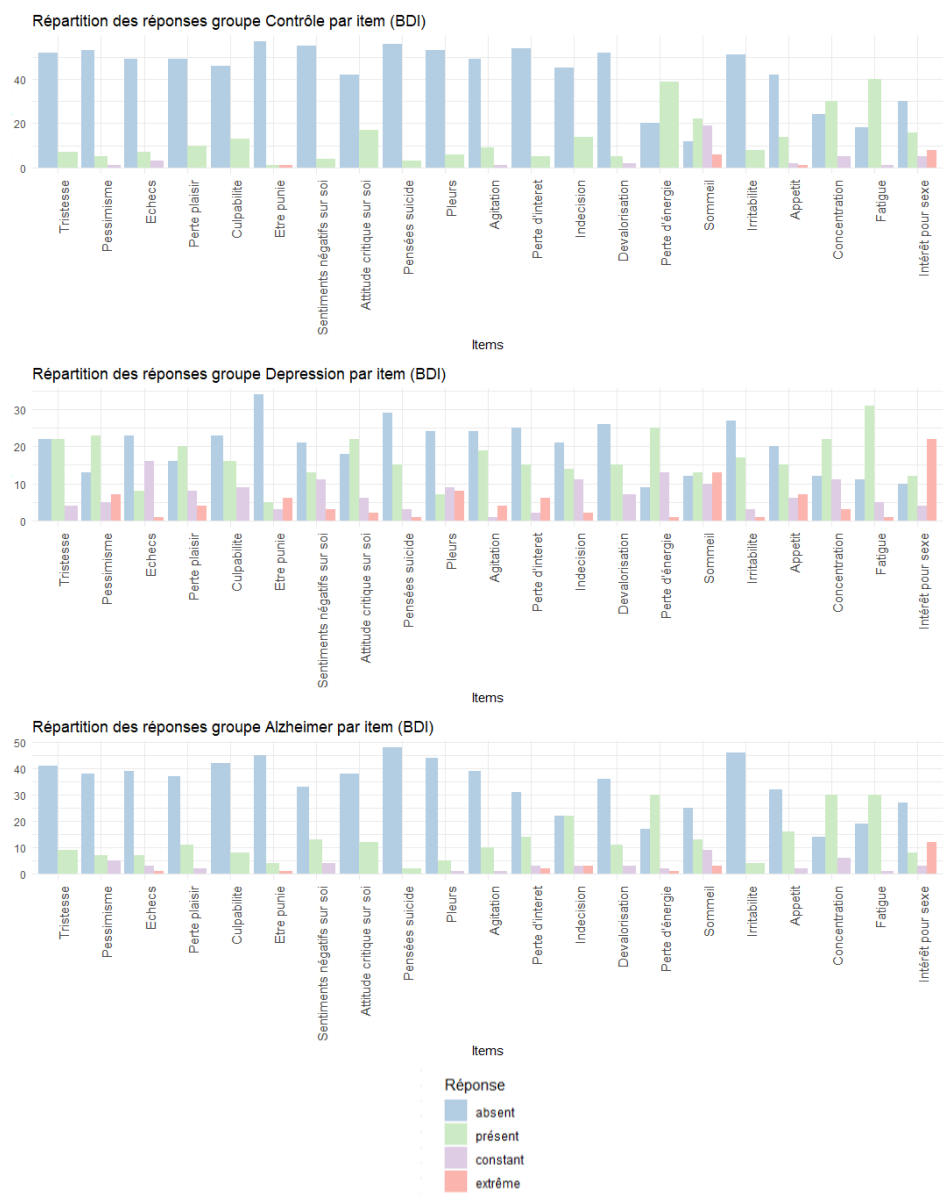


Figure 10.2 – Histogrammes symptômes dépressifs (BDI II)

10.3.3 Fréquence de symptômes d'anxiété état

La fréquence des symptômes d'anxiété comme état a été mesurée dans les trois groupes (Figure 10.3, page 334). Le test de Kruskal Wallis montre un effet général du groupe (avec trois niveaux : contrôle, dépression, MA) sur chaque réponse au STAI volet Etat ($p < 0.001$). Les groupes ont ensuite été comparés deux par deux avec des tests de Mann Withney dont le niveau de significativité a été corrigé selon la méthode de Bonferroni (Tableau 10.6, page 335). Pour tous les items du volet état de la STAI, une proportion significativement plus élevée de patients souffrant de dépression présente les symptômes par rapport au groupe contrôle ($p < 0.01$).

Par rapport au groupe contrôle, les patients souffrant de MA se sentent significativement moins détendus (item 15; $W = 5189$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$), plus déconcertés (item 18; $W = 4873$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$) et fragiles (item 19; $W = 5314$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$).

Lors de la comparaison entre les deux groupes pathologiques (dépression et MA), l'observation se porte d'abord sur les items qui sont ressentis dans les deux groupes à la même fréquence; le fait de se sentir tendu (items 3, 15), surmené (item 4), effrayé (item 9), pas bien (item 10), de ne pas avoir confiance en soi (item 11), de se sentir nerveux (item 12), d'avoir peur (item 13), de se sentir indécis (item 14), déconcerté (item 18) et fragile (item 19).

En revanche, le groupe MA se distingue du groupe dépression en témoignant nettement moins les symptômes suivants; manquer de calme (item 1; $W = 627$, $p_{\text{bonf}} < 0.01$), d'assurance (item 2; $W = 732$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$), se sentir mal à l'aise (item 5; $W = 681$, $p_{\text{bonf}} < 0.01$), bouleversé (item 6; $W = 772$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$), pris par des anticipations anxiogènes (item 7; $W = 750$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$), se sentir mécontent (item 8; $W = 590$; $p_{\text{bonf}} < 0.001$), insatisfait (item 16; $W = 724$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$), inquiet (item 17; $W = 720$; $p_{\text{bonf}} < 0.05$) ou de mauvaise humeur (item 20; $W = 641$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$).

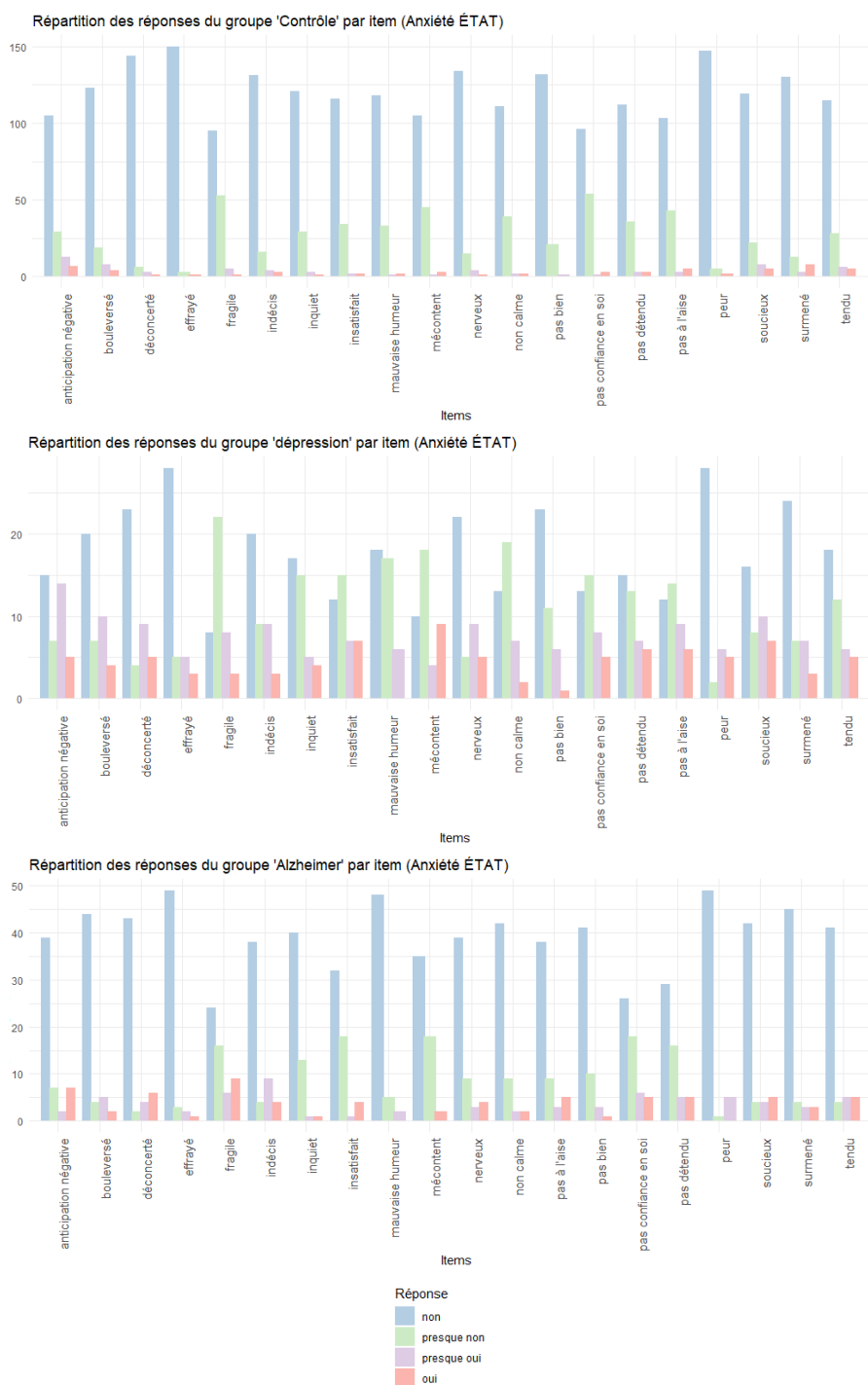


Figure 10.3 – Histogrammes symptômes d'anxiété état (STAI)

Item	Contrôle ≠ Dépression		Contrôle ≠ Alzheimer		Dépression ≠ Alzheimer	
	W	<i>p</i> _{bonf}	W	<i>p</i> _{bonf}	W	<i>p</i> _{bonf}
1 : Non Calme	1750	<0.001***	4046	1.00	627	<0.01**
2 : Manque D'assurance	1882	<0.001***	4417	1.00	732	<0.05*
3 : Tendu	2098	<0.01**	4292	1.00	823	0.19
4 : Surmené	2337	<0.01**	4290	1.00	872	0.34
5 : Pas À L'aise	1717	<0.001***	4229	1.00	681	<0.01**
6 : Bouleversé	2089	<0.001***	4233	1.00	772	<0.05*
7 : Anticipation Négative	1971	<0.001***	4180	1.00	750	<0.05*
8 : Mécontent	1520	<0.001***	4363	1.00	590	<0.001***
9 : Effrayé	2231	<0.001***	4528	0.28	888	0.22
10 : Pas Bien	2154	<0.001***	4677	0.95	908	1.00
11 : Pas Confiance En Soi	1879	<0.001***	5044	0.19	923	1.00
12 : Nerveux	2006	<0.001***	4913	0.06	898	0.97
13 : Peur	2280	<0.001***	4450	1.00	880	0.17
14 : Indécis	1955	<0.001***	4952	0.06	938	1.00
15 : Pas Détendu	1823	<0.001***	5189	<0.05*	909	1.00
16 : Insatisfait	1495	<0.001***	4935	0.25	724	<0.05*
17 : Inquiétude	1812	<0.001***	4316	1.00	720	<0.05*
18 : Déconcerté	1939	<0.001***	4873	<0.05*	902	0.83
19 : Fragile	1597	<0.001***	5314	<0.05*	960	1.00
20 : Mauvaise Humeur	2057	<0.001***	3772	1.00	641	<0.001***

Table 10.6 – Comparaisons intergroupes des symptômes anxiété état (STAI)

Note : Le tableau présente les comparaisons des réponses aux items entre les groupes contrôle, dépression et Alzheimer. Les tests sont basés sur la statistique de Wilcoxon (*W*) avec ajustement des valeurs *p* par la correction de Bonferroni.

* *p* < 0.05, ** *p* < 0.01, *** *p* < 0.001

10.3.4 Fréquence de symptômes d'anxiété trait

La fréquence des symptômes d'anxiété comme tendance (trait) a été mesurée dans les trois groupes (Figure 10.4, page 337). Le test de Kruskal Wallis montre un effet général du groupe (avec trois niveaux : contrôle, dépression, maladie d'Alzheimer) sur chaque réponse au STAI volet TRAIT (*p* < 0.001). Les groupes ont ensuite été comparés deux par deux à l'aide de tests de Wilcoxon Mann Whitney, dont le niveau de significativité a été corrigé selon la méthode de Bonferroni (*p*_{bonf}, Tableau 10.7, page 336).

Le groupe de patients souffrant de dépression estime avoir une tendance significativement plus fréquente que le groupe contrôle pour tous les symptômes, à l'exception de l'envie d'être aussi heureux que les autres (item 4) et de l'impression de panique (item 7). À noter que les deux items liés à l'intrusion suivent une fréquence différente. En effet, les participants souffrant de dépression déclarent significativement plus le sentiment que des pensées les tourmentent (item 11 ; *p*_{bonf} < 0.001) par rapport au groupe contrôle, alors qu'ils ne se distinguent pas de ce dernier sur l'impression que des pensées sans importance leur trottent dans la tête (item 17 ; *p*_{bonf} non significatif).

Le groupe de patients souffrant de MA déclare avoir une tendance significativement plus fréquente que le groupe contrôle pour les symptômes de mauvaise humeur (item 1; $W = 5800$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), nervosité (item 2; $W = 5326$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$) et manque d'autosatisfaction (item 3; $W = 5505$, $p_{\text{bonf}} < 0.01$). Ils se sentent également plus fréquemment accablés (item 8; $W = 5286$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$), indécis (item 14; $W = 5900$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), incompétents (item 15; $W = 5440$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$) et insatisfaits (item 16; $W = 6077$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$).

Enfin, les deux groupes de patients (dépression et MA) ne se distinguent en termes de traits d'anxiété que sur le sentiment d'être malheureux (item 10; $W = 640$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$), d'avoir des pensées intrusives (item 11; $W = 555$, $p_{\text{bonf}} < 0.001$) et de ruminations (item 18; $W = 723$, $p_{\text{bonf}} < 0.05$). Ces trois traits sont plus fréquents dans le groupe dépression que dans le groupe MA.

Item	Contrôle ≠ Dépression		Contrôle ≠ Alzheimer		Dépression ≠ Alzheimer	
	W	p_{bonf}	W	p_{bonf}	W	p_{bonf}
1 : Mauvaise Humeur	1468	<0.001***	5800	<0.001***	914	1.00
2 : Nerveux	1618	<0.001***	5326	<0.05*	881	1.00
3 : Autosatisfaction	1558	<0.001***	5505	<0.01**	874	0.96
4 : Envie	2274	0.07	4373	1.00	875	1.00
5 : Échec	1951	<0.01**	5232	0.09	888	1.00
6 : Fatigue	1700	<0.001***	5232	0.12	812	0.31
7 : Panique	2431	0.32	4434	1.00	927	1.00
8 : Accablement	1452	<0.001***	5286	<0.05*	806	0.25
9 : Inquiétude	1774	<0.001***	5112	0.18	851	0.62
10 : Malheureux	1356	<0.001***	4826	1.00	640	<0.01**
11 : Intrusions	1245	<0.001***	4755	1.00	555	<0.001***
12 : Pas Confiance En Soi	1879	<0.001***	5115	0.26	915	1.00
13 : Insécurité	2151	<0.05*	4940	1.00	971	1.00
14 : Indécision	1945	<0.01**	5900	<0.001***	1128	1.00
15 : Incompétent	2049	<0.01**	5440	<0.05*	1054	1.00
16 : Insatisfait	1356	<0.001***	6077	<0.001***	930	1.00
17 : Intrusions (B)	2405	0.23	4117	1.00	851	0.579
18 : Rumination	1517	<0.001***	4805	1.00	723	<0.05*
19 : Irréfléchi	1917	<0.01**	5210	0.13	935	1.00
20 : Agitation	1663	<0.001***	5082	0.36	835	0.477

Table 10.7 – Comparaisons intergroupes des symptômes anxiété trait (STAI)

Note : Le tableau présente les comparaisons des réponses aux items entre les groupes contrôle, dépression et Alzheimer. Les tests sont basés sur la statistique de Wilcoxon (W) avec ajustement des valeurs p par la correction de Bonferroni.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

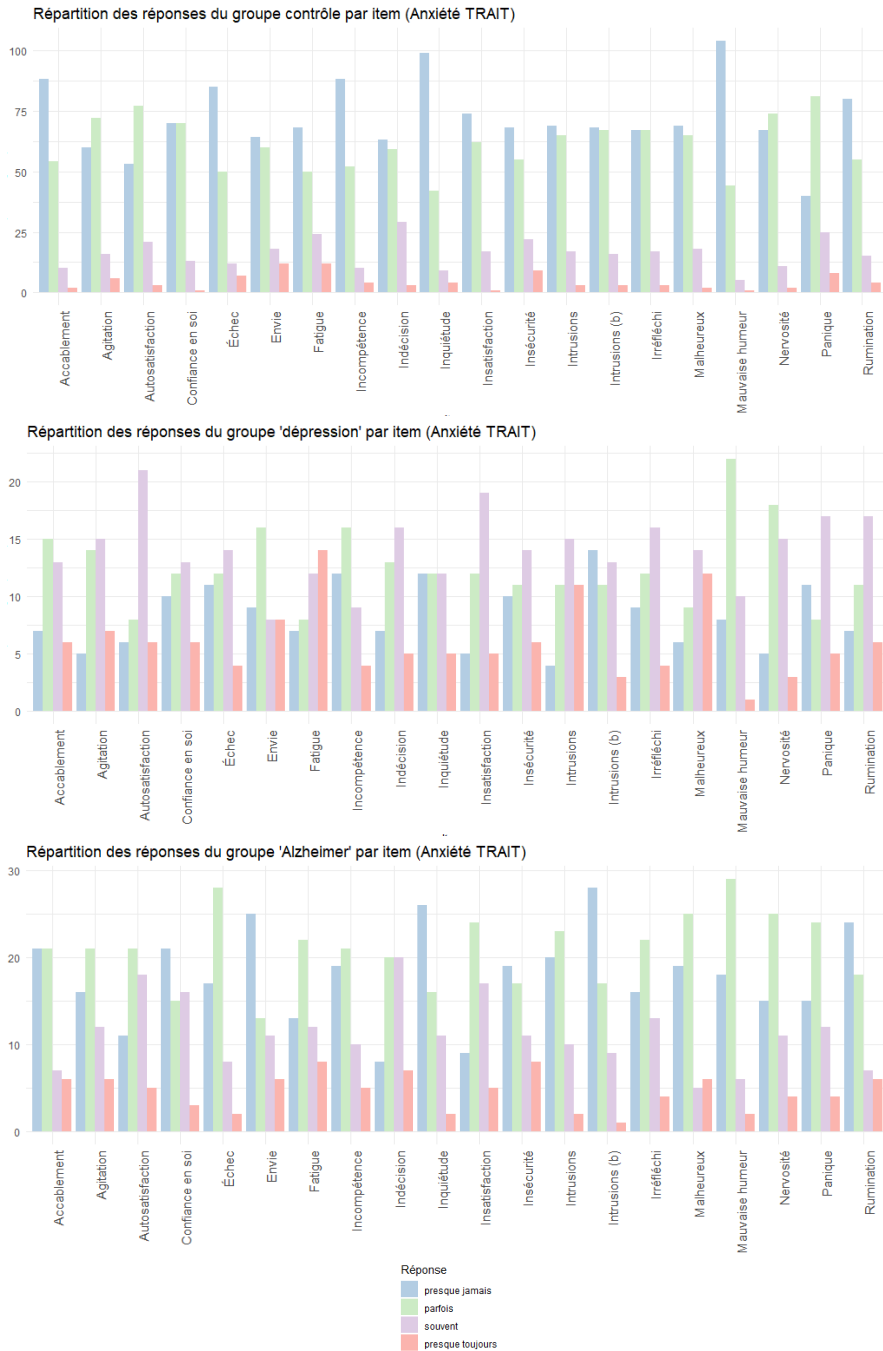


Figure 10.4 – Histogrammes symptômes d'anxiété trait (STAI)

10.4 Discussion

Dans cette recherche, les différences de fréquence des symptômes dépressifs ont été examinées entre trois groupes : le groupe contrôle ($n = 158$), le groupe dépression ($n = 41$) et le groupe MA ($n = 58$). Les mesures ont été réalisées à l'aide des échelles GDS 30 et BDI II pour évaluer les symptômes dépressifs, ainsi que des volets trait et état de la STAI pour mesurer l'anxiété. L'objectif était d'identifier les spécificités symptomatiques permettant de différencier ces groupes.

10.4.1 Les symptômes dépressifs

Les participants du groupe contrôle ont obtenu des scores totaux qui indiquent une absence de dépression, le groupe dépression a présenté des moyennes situées entre la dépression modérée et sévère tandis que le groupe MA se situe au seuil de la dépression légère à modérée.

Dans la comparaison entre le groupe contrôle et le groupe MA, des différences significatives sont observées pour un nombre limité de symptômes. Avec la GDS, le groupe MA présente des fréquences plus élevées pour quatre symptômes spécifiques : le sentiment d'avoir une moins bonne mémoire, la difficulté à se projeter dans l'avenir, les difficultés de concentration et l'impression d'avoir l'esprit moins clair. En revanche, avec le BDI II, seules trois différences significatives sont relevées : les sentiments négatifs envers soi-même, la perte d'intérêt et l'indécision. Ces résultats indiquent que la GDS semble mieux capturer les préoccupations cognitives et émotionnelles associées aux pathologies neurodégénératives, tandis que le BDI II met davantage en avant des symptômes liés à l'estime de soi et à l'engagement.

Le fait que le groupe MA ai plus fréquemment rapporté des sentiments tels que celui d'avoir une mémoire moins performante que les autres, des problèmes de concentration et l'impression d'avoir l'esprit moins clair qu'auparavant met en évidence un symptôme d'inquiétude cognitive spécifique aux patients au stade débutant de la MA, en cohérence avec les travaux de Shdo et al. (2020). Cependant, des divergences partielles apparaissent par rapport à leurs conclusions. En effet, Shdo et al. (2020) avaient observé peu d'inquiétude générale, une faible tendance au retrait et une absence marquée de désespoir dans ce groupe. Nos résultats confirment partiellement ces observations. Les patients MA montrent peu de tendance au retrait social, affirmant rarement refuser de participer à des activités ou préférer l'isolement. Néanmoins, un nombre plus important de ces patients a

déclaré avoir renoncé à certaines activités, bien que ce symptôme soit également fréquemment rapporté dans le groupe contrôle. Concernant le désespoir, les patients MA ne diffèrent pas significativement du groupe contrôle. Les affirmations telles que "Désespérez-vous de votre situation présente?", "Êtes-vous satisfait(e) de votre vie?", "Éprouvez-vous souvent le besoin de pleurer?" ou encore "Êtes-vous content(e) de vous lever le matin?" sont rarement reconnues dans ce groupe, témoignant à la fois d'une absence de désespoir et de tristesse.

Lors de la comparaison entre le groupe dépression et le groupe MA, les deux échelles montrent tout de même des résultats convergents, avec des scores significativement plus élevés pour le groupe dépression sur plusieurs symptômes. Avec la GDS, les patients dépressifs se distinguent particulièrement sur des aspects comportementaux et sociaux, tels que l'insatisfaction face à la vie, le renoncement aux activités, le sentiment de vide, et le besoin de pleurer. Avec le BDI, les différences concernent surtout des symptômes de détresse émotionnelle plus profonds, comme la tristesse, le pessimisme, la culpabilité, les pensées suicidaires, ou encore la perte de plaisir. Ces distinctions reflètent les objectifs respectifs des deux échelles : la GDS capture davantage les préoccupations comportementales (Sheikh & Yesavage, 1986; Yesavage, 1988; Yesavage et al., 1982), tandis que le BDI met en avant les dimensions émotionnelles des troubles dépressifs (Beck et al., 1996; A. T. Beck et al., 1996).

Enfin, dans la comparaison entre le groupe contrôle et le groupe dépression, les deux échelles mettent en évidence une fréquence significativement plus élevée des symptômes dépressifs dans le groupe dépression. Toutefois, quelques différences émergent dans les items non significatifs. Avec la GDS, trois items ne permettent pas de distinguer les groupes : l'inquiétude pour l'avenir, l'irritation pour des détails, et l'excès de nervosité. Avec le BDI II, ce sont les modifications des habitudes de sommeil, la fatigue, et les difficultés de concentration qui ne montrent pas de différences significatives.

Ces résultats suggèrent que des affirmations telles que "Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?", "Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place?" et "Êtes-vous souvent irrité(e) par des détails?" reflètent des affects communément ressentis par les personnes âgées, indépendamment de la présence d'un trouble dépressif. Ce constat souligne, une fois encore, l'importance de différencier les manifestations normales du vieillissement des symptômes pathologiques. Il est intéressant de noter des différences entre les groupes pour les modifications des habitudes alimentaires et de sommeil. En

effet, alors que le groupe dépression marque nettement ces aspects, le groupe MA ne se démarque du groupe contrôle que sur les modifications des habitudes de sommeil, rapportées plus fréquemment.

Les résultats de certains items de la GDS composent une zone grise symptomatique où les critères actuels de différenciation semblent manquer de sensibilité ou de spécificité. Parmi ces symptômes figurent l'ennui, le besoin d'aide, la mauvaise humeur, le manque d'énergie et la difficulté à prendre des décisions. En ce sens, l'utilisation du BDI II apporte plus d'information que la GDS puisqu'il a permis de marquer la présence de l'indécision comme symptôme dans le groupe MA. Bien que ces manifestations soient plus fréquentes au stade débutant de la MA, elles ne se distinguent pas significativement du groupe contrôle, contrairement au groupe dépression, qui se démarque sur chacun de ces aspects.

Dans l'ensemble, ces résultats montrent que la tendance du groupe MA à se situer dans les seuils de dépression légère à modérée repose principalement sur des symptômes communs avec les participants du groupe contrôle, auxquels s'ajoutent des inquiétudes cognitives marquées et des difficultés à se projeter dans l'avenir. Ces observations, associées aux scores MMSE relativement élevés des patients, suggèrent que ces inquiétudes reflètent une réaction consciente et émotionnelle à un diagnostic récent. Il est intéressant de noter que, comme proposé par Olin et al. (2003), les zones grises montrent que les symptômes dépressifs dans la MA présentent des similitudes avec un épisode dépressif majeur, mais avec une intensité moindre. Lors de l'élaboration des critères diagnostiques adaptés à la dépression dans le contexte de la MA (NIMH, Olin et al., 2003), les auteurs ont établi des postulats de base. Ceux-ci affirment qu'en réalité la majorité des personnes atteintes de MA ne développent pas d'épisodes dépressifs majeurs. Toutefois, lorsqu'elles le développent, les symptômes d'alarme sont la dysphorie, la perte d'intérêt, l'isolement social, le retrait ou l'irritabilité. Notons, dans l'observation des résultats de cette étude, que le groupe MA ne présente effectivement ni dysphorie, ni perte d'intérêt, ni isolement social, ni retrait, ce qui les placent dans la continuité des postulats précédents (Jason et al., 2002; Olin et al., 2003; Shdo et al., 2020). En revanche, l'irritabilité est présente dans tous les groupes, y compris le groupe contrôle.

Concernant le choix d'outils de mesure, les résultats montrent que tant la GDS que le BDI II permettent de discriminer les groupes contrôle et dépression. Les deux échelles mettent en évidence des différences marquées pour la plupart des symptômes dépressifs dans ce contraste. Cependant, leurs forces distinctives se

révèlent dans les comparaisons impliquant le groupe MA. La GDS se distingue par sa sensibilité aux symptômes comportementaux et sociaux, comme les préoccupations liées à la mémoire ou à la clarté mentale, particulièrement pertinents dans un contexte de pathologies neurodégénératives. À l'inverse, le BDI II se montre plus pertinent pour détecter les symptômes émotionnels, comme la tristesse, la culpabilité ou les pensées suicidaires. Cela montre la pertinence des deux échelles pour une approche plus fine et multidimensionnelle dans l'évaluation des symptômes dépressifs, en tenant compte des spécificités des groupes cliniques. En effet, bien que les deux échelles capturent efficacement la symptomatologie dépressive, leurs différences offrent des perspectives uniques sur les aspects émotionnels, cognitifs et comportementaux de la MA. L'utilisation d'un outil de dépistage adapté en cas de doute diagnostique entre MA et dépression pourrait être composé pour viser les différents éléments mis en exergue.

10.4.2 Les symptômes anxieux

Les mesures d'anxiété d'état montrent que les participants du groupe dépression ressentaient significativement plus de symptômes d'anxiété au moment des réponses, comparé au groupe contrôle. En revanche, le groupe MA ne présentait pas une anxiété globale plus élevée que le groupe contrôle, mais se sentait nettement moins détendu, plus déconcerté et plus fragile.

En comparaison avec les personnes souffrant de dépression majeure, les patients atteints de la MA au stade débutant ne présentaient presque jamais les symptômes de manque de calme ou d'assurance. Ils ne se sentaient ni mal à l'aise, ni de mauvaise humeur, ni mécontents. Ces patients n'étaient pas non plus inquiets, ni de manière générale ni en anticipant des problèmes à venir.

Les résultats sur l'anxiété trait montrent que les participants du groupe dépression rapportaient significativement plus de symptômes que ceux du groupe contrôle pour la plupart des items. Cependant, deux symptômes, l'envie d'être aussi heureux que les autres et l'impression de panique, ne montraient pas de différence significative entre ces groupes. Cela suggère que, bien que l'anxiété soit plus marquée dans le groupe dépression, certains traits comme la comparaison sociale ou le sentiment de panique sont également fréquents chez les individus sans trouble dépressif.

Un aspect intéressant de l'analyse des traits d'anxiété concerne la présence de pensées intrusives, exclusivement au sein du groupe dépression. En effet, les par-

participants de ce groupe ont très fréquemment ressenti le symptôme exprimé par l’item ”J’ai des pensées qui me tourmentent”, mais n’ont en revanche que rarement identifié l’item ”Des pensées sans importance me trottent dans la tête et me dérangent”. L’absence de ces pensées dans les groupes contrôle et MA souligne l’importance particulière des pensées intrusives dans la dépression majeure. Dans le contexte du vieillissement et de la dépression, la présence d’anxiété, notamment par le symptôme de pensées envahissantes, augmente le risque de suicide (Conejero et al., 2018; Voshaar et al., 2015).

En revanche, les participants du groupe dépression n’ont pas montré de différence par rapport au groupe contrôle concernant les pensées moins significatives ou anodines. Cela suggère que les individus dépressifs éprouvent des difficultés à gérer des pensées plus envahissantes et négatives, tandis que des pensées plus légères demeurent relativement similaires entre les groupes. Ces résultats mettent en évidence la spécificité des symptômes dépressifs par rapport à des formes plus bénignes d’anxiété observées dans la population générale.

Les participants du groupe MA se sont distingués du groupe contrôle par une plus grande indécision, une impression plus fréquente d’être dépassés par les difficultés, une moins bonne humeur, plus de nervosité et moins de satisfaction (générale et par rapport à eux-mêmes). Cependant, le groupe MA ne diffère pas du groupe contrôle au niveau du score global d’anxiété, ni en tant qu’état, ni comme tendance générale. En revanche, le groupe dépression affiche des scores significativement plus élevés que le groupe MA et le groupe contrôle pour cette anxiété, ce qui souligne l’importance d’intégrer la mesure de l’anxiété comme un élément différentiel entre les deux contextes pathologiques.

10.5 Limites

Cette recherche présente plusieurs limites. Tout d’abord, les données proviennent de groupes hétérogènes issus de différentes études, ce qui peut introduire des biais liés aux variations contextuelles et méthodologiques. Cependant, ce biais potentiel est limité par le mode de collecte des données, car tous les participants ont répondu dans des conditions similaires : les échelles leur ont été expliquées oralement et ils ont ensuite répondu de manière autonome à l’écran.

De plus, des différences démographiques, notamment en termes d’âge et de niveau d’éducation, existent entre les groupes, ce qui pourrait influencer les résultats indépendamment des troubles cliniques. En effet, comme rapporté précédemment, les femmes présentent

une prévalence plus élevée de dépression et d'anxiété aux stades précoces et modérés de la MA (Palmqvist et al., 2012) et un niveau d'éducation et un contexte socio-culturel élevés peuvent être associés à des niveaux accrus pour ces symptômes (Liu et al., 2017). Avec l'élargissement des groupes, de futures analyses introduisant des niveaux à ces variables seront pourront être réalisées.

Une autre limite importante, commune à ce type d'étude, est l'absence de suivi longitudinal, laissant un doute sur la présence de processus neurodégénératifs dans les groupes contrôle et dépression. Des mesures longitudinales sont en cours, ce qui permettra, dans une analyse future, de recatégoriser les groupes en fonction de l'apparition d'un déclin cognitif significatif chez certains participants. D'un point de vue statistique, une autre limite réside dans la taille des groupes. Les groupes MA et dépression sont relativement petits, ce qui restreint la possibilité de mener des analyses statistiques plus poussées pour explorer les liens entre les symptômes. Enfin, bien que la correction de Bonferroni ait été appliquée pour ajuster les tests multiples, cette approche peut réduire la capacité à détecter des effets réels, surtout dans des échantillons de taille modeste comme celui du groupe dépression.

10.6 Conclusion

Cette étude souligne l'importance d'aborder la dépression dans le contexte pathologique de la MA avec des critères et des échelles spécifiques. Les résultats montrent que plusieurs symptômes communs à la dépression sont également présents dans la MA, mais avec une intensité généralement moindre. De plus, le fait que les patients atteints de MA atteignent des seuils indiquant une dépression légère à modérée semble résulter d'un cumul de symptômes également rapportés par le groupe contrôle et de symptômes potentiellement réactifs à l'appréhension de leur nouvelle situation, souvent liée à un diagnostic récent. Par ailleurs, la mesure des modifications du sommeil et de l'appétit montre ici une sensibilité dans la distinction des deux contextes puisque les deux sont exprimés dans la dépression alors que seules les modifications d'habitudes de sommeil sont rapportées dans la MA.

Dans la perspective d'une échelle plus adaptée au dépistage de la dépression dans la MA, des questions sur l'irritabilité, les modifications des habitudes de sommeil et le renoncement à certaines activités ne marquent pas de différence entre les trois groupes, montrant qu'ils peuvent être une réalité partagée par l'ensemble des personnes âgées, qu'elles soient dans un contexte sain ou pathologique. Les

inquiétudes cognitives sont en revanche spécifiques au groupe MA. Enfin, certains symptômes pourraient montrer une sensibilité plus importante tels que la dysphorie, la perte d'intérêt, l'isolement social et le retrait, ainsi que des modifications de l'appétit.

La comparaison entre les groupes révèle également des différences notables dans les symptômes d'anxiété. Les participants du groupe dépression rapportent des symptômes d'anxiété de manière significativement plus fréquente que ceux du groupe contrôle, avec une prévalence marquée des pensées envahissantes et intrusives, ainsi que des difficultés à gérer les pensées négatives. En revanche, les participants du groupe MA se distinguent par une plus grande indécision, un sentiment d'être dépassé par les difficultés, moins de satisfaction et plus de nervosité, mais n'affichent pas un niveau d'anxiété plus élevé que le groupe contrôle. Enfin, le groupe dépression présente des scores d'anxiété significativement plus élevés que le groupe MA, soulignant l'importance de cette mesure pour différencier ces deux groupes pathologiques. Ainsi, les symptômes spécifiques à la dépression majeure, tels que les pensées intrusives et envahissantes, sont largement absents chez les patients atteints de MA, qui présentent surtout des symptômes d'indécision et de nervosité, tandis que les personnes du groupe contrôle montrent des niveaux d'anxiété globalement plus faibles.

Dans la continuité des auteurs qui soulignent la nécessité de critères diagnostiques adaptés (Olin et al., 2002; Olin et al., 2003; Ramakers et al., 2010; Shdo et al., 2020), des recherches ultérieures comparant la MA à son stade débutant avec ou sans seuil significatif de dépression et d'anxiété devront être réalisées afin de contribuer à une meilleure discrimination entre les symptômes de type anxio-dépressifs qui accompagnent l'installation de la MA de ceux qui doivent alarmer vers une éventuelle comorbidité de celle-ci avec un trouble dépressif majeur.

Résumé du Chapitre 10

Le chapitre 10 explore les symptômes dépressifs et anxieux dans trois groupes : des personnes âgées sans troubles neurocognitifs (groupe contrôle, N = 153), des patients atteints de dépression majeure (groupe dépression, N = 41), et des patients au stade débutant de la maladie d'Alzheimer (groupe MA, N = 58). L'objectif est de comparer les symptômes subcliniques entre la MA et des personnes saines, et de les confronter à ceux observés dans la dépression majeure.

Les résultats montrent que le groupe contrôle ne présente pas de symptômes dépressifs au-delà des seuils, tandis que le groupe dépression affiche des scores de dépression modérée à sévère, et le groupe MA se situe au seuil de la dépression légère à modérée.

L'irritabilité, l'inquiétude pour l'avenir et la nervosité sont courantes chez les personnes âgées, avec ou sans troubles dépressifs. Le groupe MA présente davantage d'inquiétude cognitive (problèmes de mémoire et de concentration) mais, contrairement à Shdo et al. (2020), ne manifeste ni retrait social ni désespoir, bien qu'il abandonne certaines activités. Les troubles du sommeil et de l'alimentation sont plus marqués dans la dépression, tandis que le groupe MA se distingue par des modifications du sommeil. Ainsi, le seuil de dépression légère chez MA résulte du cumul de symptômes partagés avec le groupe contrôle (irritabilité, nervosité, inquiétude) et de symptômes qui pourraient être réactifs au diagnostic (déclin cognitif perçu).

En ce qui concerne l'anxiété, les résultats montrent que les participants du groupe dépression rapportent des symptômes plus marqués que ceux du groupe contrôle. Les patients atteints de MA au stade débutant ne diffèrent pas significativement du groupe contrôle en termes d'anxiété générale, bien qu'ils se sentent moins détendus et plus fragiles. Les patients MA présentent moins de symptômes d'anxiété que le groupe dépression. L'analyse des pensées intrusives montre qu'elles sont présentes uniquement dans le groupe dépression. Les groupes contrôle et MA ne rapportent pas de telles pensées.

Les résultats présentés dans le chapitre soulignent l'importance de critères spécifiques pour évaluer la dépression dans la MA. Ils montrent que plusieurs symptômes dépressifs, bien que présents dans la MA, sont moins intenses. Les modifications du sommeil et de l'appétit sont particulièrement sensibles pour différencier les symptômes dépressifs dans la MA. Les inquiétudes cognitives, spécifiques au groupe MA, sont un indicateur clé. Ce chapitre plaide pour de futures recherches destinées à améliorer la discrimination entre les symptômes dépressifs et anxieux liés à la MA et ceux de la dépression.

Discussion générale

Dans cette seconde partie de thèse, l'objectif était d'explorer si la dépression, rapportée comme particulièrement prévalente au stade précoce de la MA, peut être différenciée, par sa symptomatologie, de la dépression sans cause neurodégénérative chez les personnes âgées. Pour rappel, la dépression est l'un des SCPD qui accompagne le plus souvent les troubles neurocognitifs majeurs (Yoon et al., 2016), avec une prévalence dans 20 à 30% des cas de MA au stade léger (Leyhe et al., 2017).

Cette seconde partie, reposant sur deux revues de la littérature et deux recherches empiriques, visait à établir un continuum incluant les jeunes adultes, les personnes âgées sans troubles, celles souffrant de dépression majeure dans le vieillissement, ainsi que les personnes atteintes de la MA à un stade débutant.

1 Dépression et anxiété subclinique

La symptomatologie dépressive se compose d'une variété de symptômes (figure 10.5, page 350) qui, pris isolément, de manière non-cumulée et en dehors d'un contexte dépressif, peuvent avoir des origines différentes. C'est leur cumul et leur maintien dans le temps qui amènent au diagnostic de dépression. Parmi ces symptômes, les deux principaux, l'anhédonie et l'humeur dépressive, reposent sur des mécanismes distincts. L'anhédonie correspond à une perte des affects positifs, entraînant une diminution de l'orientation vers l'action. Elle se manifeste par une réduction du plaisir ressenti lors des activités, une perte de motivation à s'engager dans des actions, ou encore une altération de la capacité à anticiper le plaisir lié à la réalisation de ces activités (Watson et al., 2020). En revanche, l'humeur dépressive est définie comme un affect négatif, caractérisé par des sentiments de tristesse, de vide ou de désespoir (American Psychiatric Association, 2013). Lorsque l'humeur dépressive s'accompagne d'irritabilité ou d'un sentiment de malaise, le terme dysphorie est utilisé. Contrairement à l'humeur dépressive, la dysphorie est un état émotionnel plus complexe, associant mécontentement intense, tristesse et irritabilité (Joyce et al., 2021).

Les symptômes secondaires incluent des modifications des habitudes quotidiennes, telles qu'une altération des habitudes alimentaires (perte ou gain de poids) et des habitudes de sommeil (insomnie ou hypersomnie). Des changements dans le niveau d'énergie et d'élan vital sont également rapportés, tels qu'une fatigue persistante, une perte d'énergie, un ralentissement psychomoteur ou, au contraire, une agitation excessive.

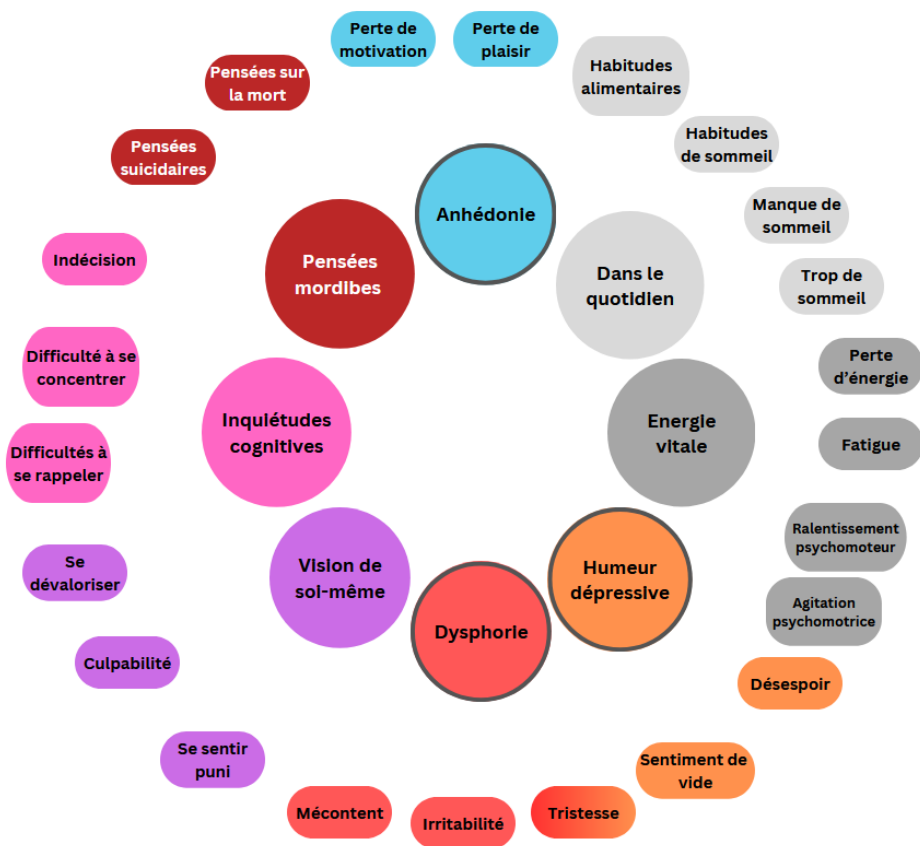


Figure 10.5 – Symptômes de dépression

Note : Présentation des symptômes du diagnostic de dépression (cercles centraux) et des thématiques d'items qui sont questionnées par rapport à ces symptômes.

Fried et collaborateurs (2002) ont souligné la difficulté de caractériser précisément le profil dépressif en fonction des outils d'évaluation utilisés. À travers un ensemble élargi d'échelles, ils ont identifié plus de 50 symptômes différents (voir figure 7.1 en page 218). Parmi ceux-ci, certains ne répondent pas aux critères du DSM mais sont fréquemment associés à la dépression, notamment l'anxiété.

Puisque le diagnostic de dépression repose sur l'accumulation et la persistance des symptômes, les critères diagnostiques du DSM 5, bien qu'imparfaits, sont conventionnellement utilisés pour distinguer les difficultés temporaires des conditions pathologiques qui, sans traitement, peuvent entraîner des conséquences durables. Ces critères tentent de différencier les variations émotionnelles normales des troubles pathologiques, mais cette distinction reste floue, soulevant la question de ce qui est considéré comme normal. Cette complexité diagnostique, déjà présente chez les jeunes adultes, s'amplifie avec l'avancée en âge.

Chez les personnes âgées, la dépression présente des symptômes spécifiques, souvent mal définis, pour lesquels les critères du DSM 5 sont moins adaptés. Contrairement à la dépression classique, celle des personnes âgées est souvent rapportée comme plus marquée par l'anhédonie plutôt que par la dysphorie, et s'accompagnant fréquemment de fatigue, de difficultés cognitives et de sentiments de culpabilité (Alexopoulos, 2019 ; Elderkin-Thompson et al., 2006 ; Morimoto et al., 2011). L'anxiété, particulièrement intense et souvent matinale, y joue également un rôle central et peut réduire l'efficacité des traitements pharmacologiques (Balsamo et al., 2018).

Une étude centrée sur le BDI II et le STAI (chapitre 9) a mesuré les symptômes dépressifs et anxieux chez des adultes jeunes et âgés sans troubles diagnostiqués. Les résultats ont révélé des variations émotionnelles normales, distinctes des manifestations pathologiques, mettant en lumière l'expression non clinique de certains symptômes. L'objectif en était de mesurer les symptômes subcliniques en l'absence de plaintes explicites pour permettre de distinguer des lignes de bases et contribuer à mieux distinguer les conditions liées au vieillissement de celles observées chez les jeunes adultes. En d'autres termes, quels ressentis peuvent se retrouver soit chez les adultes jeunes, soit chez les personnes âgées, qui correspondent à des symptômes dépressifs, mais ne sont pas liés à une dépression.

Dans ce chapitre, des regroupement par facteurs ont été mesurés. Un facteur de "négativité", plus marqué chez les jeunes, inclut des sentiments négatifs envers soi-même. Un deuxième facteur, lié aux "perturbations cognitives et comportementales", est présent dans les deux groupes et englobe des symptômes tels que

le pessimisme et l'agitation. Un troisième facteur central, la "détresse émotionnelle", qui se caractérise par la tristesse et les pensées suicidaires, semble moins fréquent dans les deux groupes.

Les jeunes expérimentaient un plus grand nombre de symptômes dépressifs, bien que de manière légère. Ils atteignaient fréquemment le seuil de 1 pour des manifestations telles que l'agitation, la fatigue, les difficultés de concentration, le sentiment d'échec, l'irritabilité, le pessimisme et la culpabilité. Bien que ces symptômes soient évalués dans le cadre de la dépression, ils sont également associés au stress chronique, au burn-out (Van Dam, 2021) et au trouble anxieux (Le Bail et al., 2023). Ils pourraient ainsi être le reflet d'une conséquence directe des exigences de la vie active dans un contexte sociétal de plus en plus anxiogène. Toutefois, ces ressentis constituent des signaux à surveiller en raison du risque de dépression future, une exposition prolongée au stress pouvant perturber l'axe HPA et augmenter la vulnérabilité à la dépression (Pour revue, voir Godoy et al., 2018).

Les jeunes avaient également davantage de réponses positives concernant les items liés à la dysphorie/humeur dépressive, tandis que les personnes âgées rencontraient rarement ce symptôme. En revanche, seules les personnes âgées ont déclaré une perte d'intérêt pour le sexe, associée ici à l'anhédonie. Ces résultats sont cohérents avec d'autres études suggérant que la dépression se manifeste plus fréquemment par une humeur dépressive chez les jeunes et par de l'anhédonie chez les personnes âgées. L'idée d'une dépression sans dysphorie chez les personnes âgées existe depuis plus de 40 ans (Fogel & Fretwell, 1985; Gallo et al., 1997) et a été confirmée par d'autres auteurs (Balsamo et al., 2018). La littérature soutient également l'idée que l'anhédonie est le symptôme principal de la dépression chez les personnes âgées (Alexopoulos, 2005; Alexopoulos, 2019; Elderkin-Thompson et al., 2006).

Les résultats du groupe de personnes âgées saines sont également cohérents avec des études antérieures suggérant que ces personnes présentent plus de fatigue et de difficultés cognitives (Alexopoulos, 2019; Elderkin-Thompson et al., 2006; Morimoto et al., 2011). Cependant, contrairement à ces auteurs, la recherche du chapitre 9 n'a pas montré de tendance aux sentiments de culpabilité chez les personnes âgées (Alexopoulos, 2019; Elderkin-Thompson et al., 2006; Morimoto et al., 2011).

La fatigue et les difficultés de concentration étaient également fréquentes chez les participants jeunes, remettant en question l'idée qu'elles sont inhérentes au vieillissement. Cependant, les analyses de réseaux ont soulevé une piste de ques-

tionnement intéressante quant à l'origine de cette fatigue selon une différence générationnelle. En effet, chez les jeunes, la fatigue est liée aux changements dans les habitudes de sommeil, tandis que chez les personnes âgées, cette relation entre habitudes de sommeil et fatigue n'est pas retrouvée. Les difficultés de concentration se relationnent également de manière différente avec les autres symptômes selon le groupe. Chez les jeunes celles-ci sont modérément liées au sentiment d'échec, qui est associé à des sentiments négatifs et de culpabilité. Chez les personnes âgées cette relation n'est pas révélée tandis que le sentiment d'échec est lié à la dévalorisation et à la tristesse, indiquant une tendance allant plus vers le renoncement.

Ces personnes âgées avaient des scores sous le seuil de suspicion de dépression, même légère, et ne présentaient pas de tendance à l'anxiété. Le fait qu'elles se distinguent par l'expression de fatigue sans que celle-ci soit liée aux habitudes de sommeil, de perte d'intérêt pour le sexe et de difficultés de concentration pourraient suggérer que ces ressentis ne sont pas alarmants par rapport à une suspicion de dépression chez les personnes âgées. Cependant, l'origine de la fatigue chez les personnes âgées pose question.

Notons également que les symptômes relatifs aux habitudes du quotidien (modifications des habitudes de sommeil ou modifications de l'appétit) ne sont plus interrogées dans les échelles adaptées au vieillissement proposées par Yesavage et ses collaborateurs (Yesavage, 1988 ; Yesavage et al., 1982). Dans les résultats de l'étude ici discutée, les modifications des habitudes de sommeil sont rapportées tant par les jeunes et que par les personnes âgées sans dépression tandis que les changements de l'appétit ne semblent reconnus dans aucun des groupes. A ce stade de l'analyse, ce résultat semble soutenir la démarche de ne pas interroger ces éléments dans le vieillissement, mais cela sera en revanche remis en question par les résultats obtenus avec les groupes souffrant de dépression et de MA.

2 Dépression et anxiété dans la maladie d'Alzheimer

La spécificité des symptômes dépressifs dans la MA a été explorée par une revue systématique des études fournissant des listes de symptômes (chapitre 8), et par une étude empirique (chapitre 10) qui a comparé cette symptomatologie entre deux groupes de patients atteints soit de MA à son stade débutant, soit de dépression majeure.

Les résultats montrent le rôle potentiel des symptômes dépressifs et anxieux en tant que prédicteurs de la conversion du TCL en MA (Defrancesco et al., 2017; Di Iulio et al., 2010; Fernández-Blázquez et al., 2016; Hu et al., 2015; Kida et al., 2016; Ramakers et al., 2013; Serra et al., 2010). La relation positive entre ces symptômes et cette conversion est rapportée de manière relativement unanime (Defrancesco et al., 2017; Di Iulio et al., 2010; Fernández-Blázquez et al., 2016; Hu et al., 2015; Kida et al., 2016; Serra et al., 2010) à l'exception de Ramakers et al. (2010) qui déclarent une relation inverse. Notons que ces auteurs rapportent des limites méthodologiques importantes à leur étude, notamment un manque de contrôle diagnostique. Notons toutefois que cette valeur prédictive est identifiée pour le TCL variant amnésique mais pas pour le TCL touchant de multiples domaines cognitifs (Di Iulio et al., 2010).

Par ailleurs, les symptômes les plus prévalents dans le TCL incluent la dysphorie, l'apathie, des altérations du sommeil et de l'appétit, et sont souvent associés à de l'anxiété (Di Iulio et al., 2010). Mis en regard des données issues du chapitre 9, qui portent sur des personnes âgées en bonne santé, il apparaît que ces manifestations ne font pas partie du vieillissement non pathologique. Ce constat suggère que ces symptômes ne résultent pas simplement d'un prolongement des modifications liées au vieillissement normal, mais qu'ils émergent spécifiquement dans le cadre du TCL, soulignant ainsi leur pertinence clinique et la possibilité de les considérer comme des marqueurs de cette condition.

Au stade léger de la MA, les symptômes fréquemment signalés sont l'apathie, l'humeur dépressive (dont l'expression de désespoir), le pessimisme (dont l'anticipation du malheur), la monotonie (reflétant une anhédonie) et le manque d'énergie (indiquant une diminution de l'élan vital), souvent accompagnés de traits anxieux (l'inquiétude et l'insatisfaction) (Di Iulio et al., 2010; Yoon et al., 2016). Au stade modéré, l'apathie tend à augmenter de manière significative, tandis que les symptômes d'humeur dépressive, de monotonie, de manque d'énergie et d'anxiété restent relativement stables (Di Iulio et al., 2010; Yoon et al., 2016). Au stade sévère, l'ensemble de ces symptômes (à l'exception de l'apathie) disparaît et sont remplacés par de l'agitation et de l'irritabilité (Yoon et al., 2016).

A la suite de cette revue de littérature, l'étude empirique présentée au chapitre 10 a analysé les différences de fréquence des symptômes dépressifs entre trois groupes : le groupe contrôle ($n = 158$), le groupe dépression ($n = 41$) et le groupe MA ($n = 58$). Les mesures ont été réalisées à l'aide des échelles GDS et BDI II pour évaluer les symptômes dépressifs (seuls 60 participants du groupe contrôle

ont répondu au BDI II), ainsi que des volets "trait" et "état" du STAI pour mesurer l'anxiété. À noter que, comme montré dans l'infographie présentée par la figure 10.6 (page 357), les items du BDI II et ceux de la GDS ne couvrent pas tout à fait les mêmes symptômes dépressifs.

Les résultats montrent une absence de dépression dans le groupe contrôle, un seuil de dépression de léger à modéré pour le group MA et un seuil modéré à sévère pour le groupe dépression.

Les patients atteints de MA rapportaient, plus fréquemment que les participants du groupe contrôle, le sentiment d'avoir une mémoire moins performante, la difficulté à se projeter dans l'avenir, des difficultés de concentration et l'impression d'avoir l'esprit moins clair (GDS). Ils avaient également des scores plus élevés concernant les sentiments négatifs envers soi-même, la perte d'intérêt et l'indécision (BDI II).

Ces observations sont, en partie, en cohérence avec les travaux de Shdo et al. (2020). Cependant, des divergences partielles apparaissent par rapport à leurs conclusions. En effet, Shdo et al. (2020) avaient observé peu d'inquiétude générale, une faible tendance au retrait et une absence marquée de désespoir dans ce groupe. Nos résultats confirment partiellement ces observations à l'exception du fait qu'ici, les patients MA montrent peu de tendance au retrait social, affirmant rarement refuser de participer à des activités ou préférer l'isolement.

Les patients atteints de MA rapportaient peu les symptômes d'insatisfaction face à la vie, de renoncement aux activités, de sentiment de vide et de besoin de pleurer, présents uniquement chez les patients souffrant de dépression. Ces derniers montraient également des symptômes de détresse émotionnelle plus profonds, comme la tristesse, le pessimisme, la culpabilité, les pensées suicidaires ou encore la perte de plaisir, absents chez les patients atteints de MA.

Plusieurs affects sont en revanche communs aux trois groupes, tels que l'inquiétude face à l'avenir, la nervosité ou l'irritation. Cela tendrait à postuler que ces traits sont des manifestations normales du vieillissement plutôt que des symptômes pathologiques. Concernant les changements d'habitudes dans la vie quotidienne, tous les participants expérimentent des modifications des habitudes de sommeil, mais seules les personnes souffrant de dépression majeure rapportent également des changements dans les habitudes alimentaires.

La comparaison des résultats aux deux échelles (BDI II et GDS) montre que la GDS se distingue par sa sensibilité aux symptômes comportementaux et sociaux,

comme les préoccupations liées à la mémoire ou à la clarté mentale. À l'inverse, le BDI se montre plus sensible pour détecter les symptômes émotionnels, comme la tristesse, la culpabilité ou les pensées suicidaires. Cela montre la pertinence des deux échelles pour une approche plus fine et multidimensionnelle dans l'évaluation des symptômes dépressifs, en tenant compte des spécificités des groupes cliniques. En effet, bien que les deux échelles permettent de discriminer les groupes par rapport à un score global, leurs différences offrent des perspectives uniques sur les aspects émotionnels, cognitifs et comportementaux de la MA.

Toutefois, dans les résultats du chapitre 10, la GDS crée plus de zones grises, en raison de sa nature dichotomique, tandis que le BDI II permet une analyse plus granulée, qui reste à notre sens pertinente dans le vieillissement et même au stade débutant de la MA. Cette granularité permet de constater que, dans l'ensemble, la tendance du groupe MA à se situer dans les seuils de dépression légère à modérée repose principalement sur des symptômes communs avec les participants du groupe contrôle, auxquels s'ajoutent des inquiétudes cognitives marquées et des difficultés à se projeter dans l'avenir. Ces observations, associées aux scores MMSE relativement élevés des patients, suggèrent que ces inquiétudes pourraient refléter une réaction consciente et émotionnelle à un diagnostic précoce.

Il est intéressant de noter que, comme proposé par Olin et al. (2003), certaines zones grises symptomatologiques montrent que des symptômes dépressifs sont présents dans la MA, mais avec une intensité moindre que dans la dépression. Cela soutient le postulat proposé par ces auteurs lors de l'élaboration de critères spécifiques à la MA (NIMH, Olin et al., 2003), selon lequel la majorité des personnes atteintes de MA ne développent pas d'épisodes dépressifs majeurs. En termes de prévention, nos résultats tendent à pointer la dysphorie, la perte d'intérêt, l'isolement social, le retrait ou l'irritabilité comme des symptômes plus rares et, par conséquent, plus alarmants lors du stade débutant, comme le proposaient les auteurs précités (Olin et al., 2002 ; Olin et al., 2003 ; Shdo et al., 2020). La question relative à l'irritabilité doit cependant être nuancée, puisque, dans les résultats du chapitre 10, celle-ci est commune à tous les groupes, y compris le groupe contrôle.

Les mesures d'anxiété confirment également une similitude entre les résultats de cette étude ceux proposés par Shdo et al. (2020). De manière générale, les participants du groupe dépression éprouvent davantage de symptômes anxieux que ceux des groupes contrôle et MA, reflétant une détresse émotionnelle plus marquée. Le groupe MA, bien que comparable au groupe contrôle sur le score

Symptômes	Items du BDI	Items de la GDS
Anhédonie	Perte de plaisir Perte d'intérêt Perte d'intérêt pour le sexe	Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités ? Refusez-vous souvent les activités proposées ? Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets ? Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir ? Vous ennuyez-vous souvent ? Etes-vous content(e) de vous lever le matin ?
Energie	Agitation Fatigue Perte d'énergie	Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place ?
Dans le quotidien	Modification appétit Modifications habitudes sommeil	Avez-vous souvent besoin d'aide ? Avez-vous beaucoup d'énergie ?
Humeur dépressive	Pessimisme Pleurs	Envisagez-vous l'avenir avec optimisme ? L'avenir vous inquiète-t-il ? Désespérez-vous de votre situation présente ? Etes-vous heureux(se) la plupart du temps Avez-vous souvent le cafard ?
Dysphorie	Tristesse Irritabilité Indécision	Avez-vous l'impression que votre vie est vide ? Eprouvez-vous souvent le besoin de pleurer ? Etes-vous souvent irrité(e) par des détails ? Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps ?
Inquiétudes cognitives	Difficulté concentration	Vous est-il facile de prendre des décisions ? Avez-vous du mal à vous concentrer ? Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois ? Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile ? Etes-vous satisfait(e) de votre vie ?
Vision négative de soi-même	Echecs dans le passé Dévalorisation Sentiments négatifs envers soi Attitude critique envers soi Culpabilité Sentiment d'être puni	Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque ? Trouvez-vous que la vie est passionnante ? Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre ? Ressassez-vous beaucoup le passé ? Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse ? Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir ?
Pensées morbides	Pensées et désirs de suicide	

Figure 10.6 – Infographie comparative mesures BDI II – GDS

global d'anxiété, manifeste toutefois des traits spécifiques : ils se sentent plus souvent déconcertés, fragiles, et moins détendus. En revanche, ces patients ne présentent pas les caractéristiques d'inquiétude générale, ce qui contraste avec l'inquiétude cognitive marquée par leurs résultats à la GDS, et confirme le postulat des auteurs précédant.

Concernant l'anxiété trait, les participants dépressifs rapportent significativement plus de symptômes que le groupe contrôle, à l'exception de certains traits communs tels que le sentiment de panique ou la comparaison sociale. Les pensées intrusives, exprimées par l'item "J'ai des pensées qui me tourmentent", se retrouvent exclusivement dans le groupe dépression, soulignant leur rôle central dans la symptomatologie dépressive puisqu'elle s'inscrit dans l'existence de croyances erronées et de pensées automatiques négatives, un biais de perception qui influence la manière dont une personne perçoit et réagit à son environnement (Dozois & Beck, 2008). Chez les patients MA, l'anxiété pourrait aussi refléter une réaction au diagnostic récent, mais cette possibilité n'a pas été vérifiée par un questionnement direct. Quoiqu'il en soit, ces résultats montrent que l'intégration des spécificités anxieuses dans l'évaluation clinique est essentielle pour différencier la dépression majeure des troubles liés à la MA.

Au regard de l'ensemble de ces résultats, le tableau 10.8 (page 359) propose un récapitulatif des symptômes dépressifs et anxieux présents dans les différents groupes, listés selon les échelles ayant permis d'identifier le résultat.

Symptômes	Personne âgée	MA débutante	Dépression	Échelle
Mémoire moins performante	Absent	Fréquent	Fréquent	GDS
Difficulté à se projeter dans l'avenir	Absent	Fréquent	Fréquent	GDS
Difficultés de concentration	Absent	Fréquent	Fréquent	GDS
Impression d'avoir l'esprit moins clair	Absent	Fréquent	Fréquent	GDS
Renoncement aux activités	Absent	Rare	Fréquent	GDS
Préférence pour l'isolement	Absent	Rare	Fréquent	GDS
Sentiment de vide	Absent	Rare	Fréquent	GDS
Besoin de pleurer	Absent	Rare	Fréquent	GDS
Agitation	Modéré	Modéré	Fréquent	GDS
Sentiments négatifs envers soi-même	Absent	Peu fréquent	Fréquent	BDI-II
Perte d'intérêt	Absent	Peu fréquent	Fréquent	BDI-II
Indécision	Absent	Peu fréquent	Fréquent	BDI-II
Tristesse	Absent	Peu fréquent	Fréquent	BDI-II
Pessimisme	Absent	Modéré	Fréquent	BDI-II
Culpabilité	Absent	Peu fréquent	Fréquent	BDI-II
Pensées suicidaires	Absent	Absent	Modéré	BDI-II
Anhédonie (perte de plaisir)	Absent	Modéré	Fréquent	BDI-II
Dysphorie	Absent	Peu fréquent	Fréquent	BDI-II
Modification habitudes alimentaires	Absent	Absent	Modéré	BDI-II
Inquiétude face à l'avenir	Modéré	Présent	Fréquent	STAI
Nervosité	Modéré	Présent	Fréquent	STAI
Sentiment de panique	Absent	Absent	Fréquent	STAI
Pensées intrusives ("qui me tourmentent")	Absent	Absent	Fréquent	STAI
Apathie	Absent	Peu fréquent	Fréquent	BDI-II / GDS
Irritabilité	Modérée	Modérée	Fréquent	GDS / STAI
Modification habitudes sommeil	Présent	Présent	Présent	BDI-II / GDS

Table 10.8 – Récapitulatif des symptômes dépression/anxiété selon les groupes

Conclusion

Cette deuxième partie, qui s'est inscrite dans une perspective clinique en comparant la présence, la fréquence et l'intensité des symptômes dépressifs et anxieux entre le vieillissement normal, la dépression et la MA débutante, a soulevé certaines pistes de réflexion.

Alors que la littérature suggérait que la symptomatologie dépressive observée dans la MA était spécifique et bien définie, nos résultats ont mis en évidence un phénomène différent. En appliquant les critères diagnostiques standard de la dépression à des patients atteints de MA, nous avons effectivement observé des niveaux de dépression légère.

Cependant, une analyse plus approfondie des symptômes laisse penser que cette classification résulte davantage d'un cumul de manifestations fréquemment rencontrées chez les personnes âgées en bonne santé et de réactions émotionnelles à l'annonce du diagnostic de MA, plutôt que d'un véritable état dépressif pathologique.

Cette partie a donc permis de constater certains contrastes, au sein de la littérature, mais également entre les hypothèses qui en découlent et les résultats empiriques observés. Si la revue de la littérature soutient que la dépression constitue un symptôme courant de la MA à son stade initial, ces résultats empiriques montrent que dépister la dépression de la même manière dans la MA que chez les personnes sans troubles conduit à des faux positifs. Ces résultats soutiennent la proposition d'adopter des critères diagnostiques adaptés à la MA, tels que ceux proposés par le NIMH (Tableau 10.9).

Critères	Description
Critères diagnostiques provisoires de la dépression associée à la MA selon le NIMH (Olin et al., 2003)	
A	Trois (ou plus) des symptômes suivants ont été présents durant une période de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur. Au moins un des symptômes doit être soit une humeur dépressive, soit une diminution de l'affect positif ou du plaisir.
Note : Ne pas inclure les symptômes qui, selon votre jugement, sont clairement dus à une affection médicale autre que la maladie d'Alzheimer (MA) ou sont une conséquence directe des symptômes non liés à l'humeur de la démence (ex. perte de poids due à des difficultés d'alimentation).	
	• Humeur dépressive cliniquement significative (ex. déprimé, triste, sans espoir, découragé, larmoyant) • Diminution de l'affect positif ou du plaisir en réponse aux contacts sociaux et aux activités habituelles • Isolement social ou retrait • Perturbation de l'appétit • Perturbation du sommeil • Changements psychomoteurs (ex. agitation ou ralentissement) • Irritabilité • Fatigue ou perte d'énergie • Sentiments de dévalorisation, de désespoir ou de culpabilité excessive ou inappropriée • Pensées récurrentes de mort, idées suicidaires, plan ou tentative de suicide
B	Tous les critères de la démence de type Alzheimer (DSM-IV-TR) sont remplis.
C	Les symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement.
D	Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'un délire.
E	Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (ex. drogue, médicament).
F	Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par d'autres troubles, tels que le trouble dépressif majeur, le trouble bipolaire, le deuil, la schizophrénie, le trouble schizoaffectif, la psychose liée à la MA, les troubles anxieux ou un trouble lié à une substance.
Spécifier si	
	• Début concomitant : si le début précède ou coïncide avec l'apparition des symptômes de la MA • Début postérieur à la MA : si le début survient après l'apparition des symptômes de la MA
Spécifier	
	• Avec psychose associée à la MA • Avec d'autres signes ou symptômes comportementaux significatifs • Avec antécédents de trouble de l'humeur

Table 10.9 – Critères diagnostiques provisoires de la dépression associée à la MA selon le NIMH (Olin et al., 2003)

Troisième partie

Approche intégrée

Chapitre 11 : Valeur discriminante des mesures cognitives et dépressives

Les chapitres précédents ont permis d'explorer les processus, sémantiques et affectifs, impliqués dans la MA à son stade précoce et dans la dépression chez les personnes âgées, en s'interrogeant sur les similitudes et les différences entre ces deux conditions. Bien qu'il semblait intuitif d'anticiper des résultats très contrastés, tant en termes de sous-processus sémantiques qu'en termes de symptômes dépressifs et anxieux, les analyses présentées dans les chapitres précédent montrent que ce n'est pas toujours le cas. Cet examen détaillé a mis en exergue autant de différences que de similitudes tant dans le fonctionnement sémantique que pour les traits affectifs.

Dans ce dernier chapitre, l'ensemble des considérations et des résultats obtenus au cours de ces recherches seront confrontés dans le cadre d'une analyse discriminante. Cette démarche vise à identifier les indicateurs les plus pertinents pour distinguer les personnes âgées atteintes de MA à un stade débutant de celles souffrant de dépression. Le propos sera ici de contribuer au diagnostic différentiel, tout en cherchant à poser les bases d'une compréhension multidimensionnelle de la relation entre la MA et la dépression.

11.1 Introduction

Comme explicité dans les chapitres 3, 4 et 6, la dépression chez les personnes de plus de 60 ans, et la MA dès son stade débutant, affectent chacune de manière significative le fonctionnement cognitif, y compris sémantique, des patients. La dépression liée au vieillissement exerce un impact notable sur les capacités d'appren-

tissage (Alexopoulos et al., 2005 ; Alexopoulos et al., 2002 ; Elderkin-Thompson et al., 2006), le traitement de l'information (Alexopoulos et al., 2005 ; Thomas et al., 2009) et la vitesse de traitement (Nebes et al., 2000 ; Ronold et al., 2022). En ce qui concerne la mémoire, elle influence non seulement la mémoire de travail (Alexopoulos et al., 2005 ; Alexopoulos et al., 2002 ; Elderkin-Thompson et al., 2006), mais aussi la mémoire à long terme déclarative (Lamar et al., 2012 ; Lee et al., 2012), principalement épisodique (Lamar et al., 2012 ; Lee et al., 2012), tout en ayant un impact plus subtil sur le fonctionnement de la mémoire sémantique (Henry & Crawford, 2005 ; Henry & Crawford, 2004). En ce sens, des études ont permis d'observer un effet de la dépression sur la production de fluences sémantiques et phonologiques (Henry & Crawford, 2005 ; Henry & Crawford, 2004). De plus, des résultats altérés lors des épreuves de rappel épisodique pourraient s'expliquer par des stratégies de regroupement sémantique moins efficaces (Lamar et al., 2012). Au niveau des fonctions exécutives, son impact est également rapporté sur les capacités d'initiation et d'inhibition (Alexopoulos et al., 2005 ; Alexopoulos et al., 2002 ; Elderkin-Thompson et al., 2006 ; Thomas et al., 2009).

La MA, dès le stade débutant, est connue pour son impact global sur le fonctionnement cognitif et la vitesse de traitement (Bublak et al., 2011), avec une altération d'autant plus marquée de la capacité de récupération explicite en mémoire à long terme. Cet impact est observé lors de tests de la mémoire épisodique (Rogers et Friedman, 2008) mais aussi dans les tâches faisant appel plus directement à la mémoire sémantique, telles que la dénomination, la production de fluences phonologiques ou sémantiques, ou encore l'association image-mot (Adlam et al., 2006 ; Joubert et al., 2010 ; Tarai et al., 2021). L'effet de la MA est d'autant plus saillant dans les tâches plus complexes, avec des consignes moins structurées (Rogers & Friedman, 2008). Toutefois, la MA affecte les bases mêmes de l'accès aux concepts sémantiques et de leur intégrité. Cette atteinte est ordonnée, comme le rapportent les recherches démontrant des atteintes différentielles des concepts subordonnés par rapport aux superordonnés, des traits caractéristiques par rapport aux traits partagés par plusieurs concepts, et des liens taxonomiques par rapport aux liens thématiques (Giffard et al., 2001 ; Giffard et al., 2002 ; Hodges et al., 1992 ; Laisney et al., 2011 ; Miceli et al., 2020 ; Simoes Loureiro & Lefebvre, 2016a).

Dans le chapitre 4, une méta-analyse révèle que, bien que des différences de performances puissent apparaître entre les patients dépressifs ou atteints de MA (voire de TCL), ces écarts varient en fonction du type de tâche utilisée. Les tests combinant des composantes de réserve sémantique et de sémantique exécutive

(tels que les fluences sémantiques et phonologiques ou les tâches de dénomination) se révèlent peu discriminants. En revanche, des tâches moins influencées par une composante exécutive, comme le *Pyramids and Palm Trees Test* ou le test de vocabulaire *WAIS*, mettent en évidence des différences significatives selon les groupes de patients puisque les patients dépressifs ne montrent pas de déficit notable lors de la réalisation de ces tâches.

Enfin, avec un protocole expérimental original, testé dans les chapitres 5 et 6, deux formes de traitement de l'information sémantique ont été évaluées dans le contexte de la MA et de la dépression : un traitement superficiel, réalisé lors d'une tâche de décision lexicale (LDT) avec amorçage, et un traitement plus profond, effectué dans une tâche d'association entre items (CTTAT). Le design des deux tâches est décrit dans le chapitre 5.

La LDT propose trois conditions d'amorçage, destinées à mesurer soit la diffusion automatique de l'activation sémantique (conditions monosémique et ambiguë dominante) (Balota & Lorch, 1986; Brunel & Lavigne, 2009; Forster, 1981; Hutchison et al., 2013; Lupker, 1984; Moss et al., 1994; Neely, 1977, 1991a; Neely et al., 2010; Thompson-Schill et al., 1998) soit la combinaison de cette diffusion automatique de l'activation avec une inhibition précoce (condition ambiguë subordonnée) (Copland et al., 2007; Labalestra, 2018). Les résultats présentés dans le chapitre 5 montrent que lorsqu'ils sont jeunes, les participants bénéficient d'un effet d'amorçage (facilitation dans la réponse) des conditions de diffusion automatique de l'activation (monosémique et dominante), et que les réponses sont significativement ralenties en condition d'activation-inhibition (subordonnée) montrant un délai d'inhibition ajouté. Ces résultats confirment que le recours à l'inhibition a un effet (de taille moyenne) de ralentissement par rapport à la seule activation. Les résultats des personnes âgées montrent un maintien de l'effet de l'activation dans le vieillissement, mais ne montrent plus le même contraste significatif dû à l'inhibition. Bien que le pattern des temps de réponse entre les conditions reste équivalent à celui des jeunes en termes de taille d'effet, il perd cependant sa significativité statistique. Enfin, testés avec des personnes souffrant de MA ou de dépression, les résultats ont montré un maintien de l'effet de la diffusion de l'activation pour les deux groupes. Cependant, avec un calcul de contrôle permettant de neutraliser l'effet du ralentissement généralisé de la vitesse de traitement, rencontrés dans la dépression (Nebes et al., 2000; Ronold et al., 2022) et la MA (Bublak et al., 2011), les résultats montrent que l'effet de l'activation ne reste robuste que pour le groupe dépression. Par ailleurs, l'effet de la condition activation-inhibition donne lieu à un effet de facilitation pour les

patients dépressifs, ce qui questionne la manière dont l'inhibition est ici touchée, non pas en ralentissant, mais en accélérant la réponse.

La CTAT propose trois manipulations destinées à augmenter le recours à un processus de sélection ou de récupération contrôlée en mémoire sémantique. Une forte demande de sélection (Badre et al., 2005 ; Badre & Wagner, 2002 ; Hoffman & Morcom, 2018 ; Moss et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 2005 ; Thompson-Schill et al., 1997 ; Thompson-Schill et al., 1998) est requise en combinant deux manipulations. Premièrement, lorsque l'association à réaliser entre deux items est basée sur une caractéristique commune. Cet exercice exige de sélectionner cette caractéristique au détriment d'un sens global plus fortement activé. Deuxièmement, en introduisant des distracteurs sémantiquement liés à l'item à traiter, ce qui exige de sélectionner un item répondant à la consigne, au détriment d'un item plus fortement activé en raison de son lien sémantique mais ne permettant pas de répondre à la consigne.

Par ailleurs, une forte demande de récupération contrôlée (Badre et al., 2005 ; Badre & Wagner, 2002 ; Moss et al., 2005 ; Pijpers-Kooiman et al., 1995 ; Thompson-Schill et al., 1998 ; van Loon-Vervoorn & Willemsen, 1989 ; Wagner et al., 2001) est nécessaire lorsque l'association entre items repose sur un sens indirect (mot ambigu et synonyme de son sens subordonné), par contraste avec une faible demande de récupération contrôlée, requise lorsque l'association repose sur le sens global direct (mot ambigu et synonyme de son sens dominant).

Les résultats du chapitre 6 à cette tâche ont révélé des différences subtiles dans les comportements des groupes en fonction du type d'association. La sélection de caractéristiques sémantiques était plus affectée par la dépression et la MA que la sélection influencée par la présence de distracteurs. L'effet de la présence de distracteurs était similaire chez les patients (MA et dépression) et les personnes âgées en bonne santé. La gestion de l'interférence ralentit leur temps de réponse, mais pas de manière significativement plus marquée dans les groupes de patients. En revanche, une demande accrue de sélection lors du choix par caractéristique a conduit les groupes dépression et MA à être moins précis et plus lents, en particulier pour l'association selon une taille. Enfin, les résultats ne semblent pas indiquer un effet de la MA au stade débutant ou de la dépression sur le recours à la récupération contrôlée.

Sur le plan affectif, tant la dépression que la MA s'accompagnent de symptômes dépressifs et anxieux, bien que ceux-ci diffèrent en termes de typologie et d'intensité. Ce chevauchement symptomatique complique le diagnostic différentiel,

pourtant crucial pour une prise en charge adaptée. Dans le cas de la MA, une prise en charge combinant traitements pharmacologiques (Abdelhay et al., 2024; Oquendo et al., 2024; Ramos-Henderson et al., 2021) et interventions visant à renforcer les fonctions cognitives permet de ralentir le déclin lié à la maladie, ce qui représente un enjeu majeur pour maximiser les chances d'autonomie (puis de semi-autonomie) des patients aussi longtemps que possible. Pour la dépression, un diagnostic différentiel précoce est également essentiel : une prise en charge efficace du premier épisode, souvent moins sévère que les récives (Kessing, 2008), peut significativement réduire le risque de récurrence (Sim et al., 2016).

Les symptômes dépressifs sont souvent rapportés comme présents au stade débutant de la MA (Leyhe et al., 2017), mais les estimations de sa prévalence varient considérablement en raison de l'hétérogénéité des méthodes d'évaluation, des outils utilisés (auto- ou hétéro-questionnaires) et des critères diagnostiques (Chiu et al., 2012; Olin et al., 2002; Starkstein & Mizrahi, 2006; Teng et al., 2008). Malgré ces divergences, un consensus émerge : bien que ces manifestations ne correspondent pas toujours à des épisodes dépressifs majeurs, les symptômes dépressifs, ainsi que l'anxiété, figurent parmi les manifestations comportementales et psychologiques les plus fréquentes de la MA à son stade initial (Aalten et al., 2007; Anor et al., 2017; De Mauléon et al., 2019; Iravani et al., 2022; Laganà et al., 2022).

Le chapitre 10 présentait une étude comparative des symptômes dépressifs et anxieux subcliniques chez des personnes saines et atteintes de MA à son stade débutant, et confrontait ces données avec celles de la dépression majeure. Les résultats montrent que le groupe contrôle ne présente pas de symptômes dépressifs dépassant les seuils cliniques, tandis que le groupe dépression affiche des scores correspondant à une dépression modérée à sévère. Le groupe MA, quant à lui, se situe au seuil de la dépression légère à modérée. Les résultats de cette étude indiquent que les patients MA présentent moins de symptômes d'anxiété que ceux souffrant de dépression, et leurs symptômes dépressifs sont moins intenses. En comparant les résultats obtenus avec la GDS (Yesavage, 1988) et le BDI II (Beck et al., 1996), cette étude met également en avant l'intérêt d'une utilisation combinée de ces outils. Le BDI II permet une évaluation fine de l'intensité des symptômes, tandis que la GDS s'avère utile pour évaluer les traits d'apathie, particulièrement prégnants dans la MA.

L'ensemble de ces observations suggèrent que l'utilisation de méthodes d'analyse discriminante pourrait être particulièrement utile pour identifier les variables

explicatives qui permettent de différencier les groupes et de déterminer à quel groupe appartient un individu selon ses valeurs sur ces variables. En appliquant une telle méthode, il serait possible de déterminer quels tests ou combinaisons de tests offrent la meilleure capacité à distinguer les différents groupes. Cette approche permettrait de développer des modèles diagnostiques plus précis, facilitant ainsi le diagnostic différentiel entre la dépression et la MA à son stade débutant.

11.2 Méthode

11.2.1 Participants

Les données de trois groupes de participants ont été extraites de l'étude présentée au chapitre 6. Le tableau 11.1, situé en page 376, résume leurs caractéristiques démographiques. Le groupe contrôle (G1, $N = 47$) est composé d'individus en bonne santé cognitive, avec un âge moyen de 69.17 ans (± 3.24). Parmi eux, seuls 13 % ont déclaré des antécédents de dépression remontant à plus d'un an. Le groupe dépression (G2, $N = 28$) comprend des participants diagnostiqués avec un trouble dépressif majeur selon les critères du DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013), avec un âge moyen de 69.18 ans (± 6.88). Dans ce groupe, la proportion de participants ayant déclaré des antécédents de dépression est plus élevée (39 %). Enfin, le groupe de patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade débutant (G3, $N = 40$) présente un âge moyen de 73.72 ans (± 4.06). Parmi ces patients, 10 % rapportent avoir déjà vécu un épisode dépressif il y a au moins un an. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont précisés au chapitre 6.

Tous les participants ont répondu à une série de tests normés. Tout d'abord, leur niveau général de déclin cognitif a été contrôlé à l'aide du Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975), un outil standardisé évaluant les fonctions cognitives globales à travers plusieurs domaines, dont le rappel qui teste les capacités de stockage et de récupération en mémoire épisodique. L'étendue des connaissances sémantiques des participants a été mesurée par plusieurs tests. Les participants ont répondu aux subtests Vocabulaire et Similitudes de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Wechsler, 2008) dont les scores ont été convertis en notes standard. Ils ont également répondu à un test de fluence sémantique (Cardebat et al., 1990) selon la catégorie animaux, en deux minutes. Enfin, ils ont répondu au Camel and Cactus Test (Adlam et al., 2010), un test d'appariement d'images conçu pour évaluer la reconnaissance des concepts et les associations sé-

mantiques. Le score du Camel and Cactus Test peut être divisé selon les réponses aux items issus du vivants et aux items manufacturés. Les capacités exécutives ont également été mesurées avec le test de fluences phonologiques (lettre « p ») et via l'indice d'interférence du test de Stroop (version 100 items) (Golden & Freshwater, 1978).

Les participants ont également répondu à deux échelles de mesures, la Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage et al., 1982) et le Beck depression inventory (BDI II), dans sa version révisée (Beck et al., 1996). Les symptômes anxieux sont mesurés avec le State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, 1970; Spielberger, 2010).

Les participants ont également répondu à deux tâches expérimentales ; une LDT, destinée à mesurer l'activation et l'inhibition sémantiques, et une tâche d'association CTTAT, destinée à mesurer la sélection et la récupération contrôlée en mémoire sémantique. Les designs des deux tâches sont explicités dans le chapitre 5. A partir des moyennes des temps de réponses (M.TR) mesurés uniquement pour les réponses correctes, plusieurs indices ont été calculés.

Dans la tâche de décision lexicale, trois effets d'amorçage ont été calculés par proportion de chaque condition à une condition composée d'un indice et d'une cible non-relies. Cette mesure est utilisée pour réduire les artefacts causés par les différences générales de temps de réaction interindividuelles.

$$\text{Effet d'amorçage condition X} = \frac{M.TR_{\text{condition X}} - M.TR_{\text{condition non reliée}}}{M.TR_{\text{condition non reliée}}}$$

Ce calcul a donné lieu à trois indices selon le type d'amorçage placé en condition X; activation (mot ambigu dominant), activation (monosémique) et inhibition (mot ambigu subordonné). Dans la tâche d'association entre indice et cible, trois indices ont également été calculés sur base des temps de réponse :

$$\text{Haute sélection} = \log_{10} \left(\frac{M.TR_{\text{couleur (distr. sémant.)}} + M.TR_{\text{taille (distr. sémant.)}}}{2 \times M.TR_{\text{dominant (distr. non relié)}}} \right)$$

$$\text{Basse récupération} = \log_{10} \left(\frac{M.TR_{\text{dominant (distr. sémant.)}} + M.TR_{\text{dominant (distr. non relié)}}}{2} \right)$$

$$\text{Haute récupération} = \log_{10} \left(\frac{M.TR_{\text{subord. (distr. sémant.)}} + M.TR_{\text{subord. (distr. non relié)}}}{2 \times M.TR_{\text{dominant (distr. non relié)}}} \right)$$

Table 11.1 – Caractéristiques démographiques et résultats des groupes contrôle, dépression et MA

Mesures	G1 - Contrôle	G2 - Dépression	G3 - MA	Effet groupe (KW)
N	47	28	40	
Âge	69.17 (3.24)	69.18 (6.88)	73.42 (4.06) (a) (b)	<0.001
Femmes (%)	31 (66 %)	18 (64.3 %)	28 (70 %) (a)	0.87
Droitiers (%)	43 (91 %)	28 (100 %)	39 (97 %) (a)	0.16
Éducation	13.11 (2.51)	11.57 (3.12) (a)	11.80 (2.46) (a)	0.02
Déjà eu dépressions précédentes (%)	6 (12.8 %)	11 (39.3 %)	4 (10 %) (a)	0.004
Activation (mot ambigu dominant)	1.85 (7.75)	8.18 (12.20) (a)	3.62 (12.04)	0.04
Activation (monosémique)	2.15 (6.64)	6.00 (9.72)	3.50 (12.63)	0.26
Activation/Inhibition (ambigu subordonné)	2.40 (5.69)	6.19 (7.19)	3.86 (10.49)	0.14
Haute sélection	0.14 (0.12)	0.20 (0.15)	0.18 (0.18)	0.31
Basse récup. Contrôlée	3.77 (0.15)	3.86 (0.22) (a)	3.89 (0.16) (a)	0.003
Haute récup. Contrôlée	-0.01 (0.10)	0.04 (0.10) (a)	0.01 (0.14)	0.24
MMSE	28.83 (1.27)	28.29 (1.74)	24.55 (2.21) (a) (b)	<0.001
MMSE rappel	2.83 (0.43)	2.57 (0.88)	0.65 (0.95) (a) (b)	<0.001
Fluences sémantiques	29.77 (9.67)	24.43 (8.04) (a)	17.05 (9.73) (a) (b)	<0.001
Vocabulaire WAIS	10.35 (3.23)	9.66 (3.37)	8.53 (2.32) (a)	<0.001
Similitudes WAIS	13.21 (3.49)	12.55 (4.44)	10.65 (3.21) (a)	<0.001
Camel and cactus (total)	56.09 (3.41)	52.71 (7.01) (a)	51.67 (4.64) (a)	<0.001
Camel and cactus (vivants)	27.43 (1.89)	25.79 (2.97) (a)	25.20 (3.01) (a)	<0.001
Camel and cactus (manufacturés)	28.66 (2.04)	27.00 (4.46) (a)	26.65 (2.33) (a)	0.004
Fluences phonologiques	23.19 (8.70)	18.86 (5.58) (a)	17.18 (7.57) (a)	0.001
Stroop mesures interférence	-0.30 (0.12)	-0.27 (0.14)	-0.30 (0.13)	0.60
Dépression (BDI)	6.55 (2.54)	19.18 (10.81) (a)	8.03 (6.36) (b)	<0.001
Dépression (GDS)	3.89 (3.20)	14.25 (6.83) (a)	7.88 (4.76) (a) (b)	<0.001
Anxiété (état)	25.96 (7.02)	41.75 (14.22) (a)	31.12 (11.91) (a) (b)	<0.001
Anxiété (trait)	34.06 (8.40)	49.29 (9.67) (a)	43.08 (8.78) (a) (b)	<0.001

Note : Le tableau de statistiques descriptives a été réalisé à l'aide de la fonction CreateTableOne du package TableOne (Yoshida et al., 2020). Un test de Kruskal-Wallis sur l'effet du groupe selon trois niveaux (contrôle, dépression, Alzheimer) a été réalisé pour chaque variable et les comparaisons deux à deux entre les groupes ont été mesurées avec le test de Chi carré pour les variables catégorielles et le test de Mann-Whitney (Gehan, 1965) pour les variables continues. (a) = différent du groupe contrôle ($p < 0.05$), (b) = différent du groupe dépression ($p < 0.05$).

11.2.2 Statistiques

Les données démographiques des participants et les mesures issues de tests cognitifs, affectifs et expérimentaux sont présentées dans le tableau 11.1 (page 376), sous forme de statistiques descriptives. Au sein de ce tableau, l'effet de groupe a été mesuré avec un test de Kruskal Wallis et les différences entre les groupes pris deux à deux ont été mesurées avec le test de Chi carré pour les variables catégorielles et le test de Mann-Whitney (Gehan, 1965) pour les variables continues.

L'analyse discriminante linéaire a été réalisée avec la fonction du package MASS (Venables & Ripley, 2002). L'analyse discriminante linéaire (Bardos, 2001 ; Venables & Ripley, 2002) est une technique d'analyse prédictive de l'appartenance d'un individu à un groupe selon ses scores à un certain nombre de variables. Plusieurs formes d'analyses discriminantes existent. Celle linéaire se base sur l'hypothèse de matrices de variances et de covariances qui seraient identiques d'un groupe à l'autre, ce qui crée un nuage de points dans un espace de représentation. Sur base du modèle, une validation croisée leave-one-out est utilisée pour classer des observations en groupes distincts tout en évaluant la robustesse du modèle. Elle consiste à entraîner le modèle sur toutes les observations sauf une, qui sert de test, et à répéter ce processus pour chaque observation du jeu de données. Une matrice de confusion est ensuite générée pour comparer les classes prédites à celles observées. Le taux de précision, calculé comme la proportion des observations correctement classées, donne une mesure globale de la qualité de la classification. La méthode de leave-one-out est réalisée avec la même fonction `lda`, mais en incluant la commande `CV = TRUE` qui effectue une validation croisée pour chaque observation dans le jeu de données ; cela effectue une seule exclusion pour chaque itération. Le script complet et les résultats sont mis à disposition sur OSF.

11.3 Résultats

11.3.1 Comparaison des distributions

Les comparaisons des distributions de résultats entre les groupes, présentés dans le tableau 11.1 en page 376, incluent des comparaisons par paires montrant certaines différences entre les groupes.

Les comparaisons des indices de la LDT, destinée à mesurer l'activation et l'inhibition sémantiques, montrent un effet significatif du groupe ($p = 0.04$) uniquement pour l'indice d'activation (amorçage ambigu dominant). En comparaison deux à deux, cette différence ne se confirme qu'entre le groupe dépression et le groupe

contrôle ($p < 0.05$) mais pas entre le groupe MA et le groupe contrôle, ni entre les groupes dépression et MA.

La comparaison des indices mesurés sur les temps de réponse de la CTTAT montre un effet significatif du groupe sur les conditions de basse demande de récupération contrôlée ($p = 0.003$), mais pas sur la condition de haute demande de récupération contrôlée, ni de haute demande de sélection. Les comparaisons deux à deux montrent que l'effet de la haute demande de récupération contrôlée se marque entre le groupe contrôle et les deux autres groupes ($p < 0.05$). Malgré l'absence d'un effet général du groupe, une différence significative ($p = 0.05$) est observée entre le groupe dépression et le groupe contrôle pour l'indice de haute demande de récupération contrôlée.

Le groupe contrôle et le groupe dépression ont des scores moyens similaires de MMSE (28.83 et 28.39 respectivement), tandis que le groupe MA a un score significativement plus faible (24.55).

Concernant les tests normés mesurant la mémoire sémantique, le test de Kruskal Wallis montre un effet du groupe sur chaque résultat et les tests de Mann Whitney permettant les comparaisons de groupe deux par deux montrent que le groupe contrôle obtient des scores significativement plus élevés que les groupes dépression et MA dans tous les domaines. Cependant, seuls les résultats aux tests de fluences sémantiques, permettent de distinguer les performances du groupe MA comme significativement ($p < 0.05$) inférieures à celles du groupe dépression. En revanche, les résultats aux différents items (naturels et manufacturés), ainsi que le score total au test Camel and Cactus, ne sont pas significativement différents entre les groupes dépression et MA.

Concernant les mesures exécutives normées, en fluences phonologiques le groupe contrôle a un score significativement plus élevé (23.19 ± 8.70) que le groupe dépression (18.86 ± 5.58) et le groupe MA (17.18 ± 7.57). Les résultats du score d'interférence au test de Stroop ne marquent pas d'effet du groupe.

Enfin, un effet significatif ($p < 0.001$) du groupe est observé sur toutes les mesures affectives; autant les mesures de dépression (BDI II et GDS) que d'anxiété (trait et état). De plus les comparaisons deux à deux montrent que le groupe dépression se distingue significativement ($p < 0.05$) du groupe contrôle pour ces quatre mesures et que le groupe MA se distingue significativement ($p < 0.05$) tant du groupe contrôle que du groupe dépression pour les deux mesures d'anxiété (trait et état) ainsi que pour la mesure de dépression prise avec la GDS.

En revanche, les mesures de dépression prises avec le BDI II distinguent significativement le groupe MA du groupe dépression, mais pas du groupe contrôle.

11.3.2 Analyse discriminante linéaire

Les conditions préalables à l'application d'un modèle d'analyse discriminante linéaire ont été examinées (Bardos, 2001 ; Venables & Ripley, 2002). Les valeurs de Kurtosis ont été examinées pour évaluer la présence de queues épaisses dans les distributions (Blanca et al., 2013). Les résultats indiquent des valeurs comprises entre -3 et 3, à l'exception des variables de scores au Camel and Cactus Test. Les valeurs de Skewness ont été analysées pour déterminer la symétrie des distributions (Blanca et al., 2013). Les résultats montrent des valeurs proches de 0, suggérant une distribution symétrique des données. L'égalité des matrices de covariance a été testée à l'aide du test de Box (Box, 1949). Les résultats n'ont pas confirmé l'hypothèse d'homoscédasticité. Par conséquent, une validation croisée de type "leave-one-out" a été effectuée afin d'évaluer la robustesse du modèle d'analyse discriminante linéaire. Enfin, L'analyse de la colinéarité a été effectuée en calculant les facteurs d'inflation de la variance (VIF) pour les variables prédictives (Velleman & Welsch, 1981). Les résultats ont révélé que les sous-tests "vivant" et "manuf" du test Camel and Cactus, ainsi que le score total au MMSE, présentaient des valeurs de VIF élevées, indiquant une multicolinéarité significative entre ces variables.

Un premier modèle incluant toutes les variables ne permettait qu'une précision de 36% pour reclasser les participants. Un modèle n'incluant pas les variables démographiques et excluant les résultats colinéaires a permis d'améliorer la précision discriminante.

Le modèle d'analyse discriminante linéaire retenu est présenté dans le tableau des coefficients de contribution aux axes discriminants (tableau 11.2 en page 382). Celui-ci a permis de mettre en évidence une bonne séparation entre les groupes MA, contrôle et dépression sur les deux premiers axes discriminants, qui expliquent respectivement 71 % (LD1) et 29 % (LD2) de la variance totale. La visualisation des groupes dans l'espace discriminant (figure 11.1 en page 381) montre une bonne distinction entre les classes, bien que certaines observations présentent un chevauchement potentiel. Ces résultats confirment l'utilité des prédicteurs sélectionnés pour discriminer efficacement les trois groupes.

L'axe LD1 est le plus pertinent pour la discrimination entre les groupes. Le ta-

bleau des coefficients de contribution aux axes discriminants (tableau 11.2 en page 382) montre, en valeurs absolues, que les indices de basse demande de récupération contrôlée à la CTTAT (-1.75), l'indice de haute demande de sélection au CTTAT (-1.53) et le score rappel du MMSE (1.26), sont les plus grands contributeurs à la capacité de classement de l'axe LD1. Cet axe discrimine en particulier les patients du groupe MA des autres participants, que ce soit ceux des groupes contrôle ou dépression. Des résultats plus bas au MMSE rappel, un temps de réponse ralenti lors d'une tâche d'association en condition de haute demande de sélection sémantique et en condition de basse demande de récupération contrôlée, déterminent correctement l'appartenance au groupe MA.

L'axe LD2, qui explique 29% de la variance, est majoritairement déterminé par les résultats à l'indice d'interférence du Stroop (4.04) et par les résultats en temps de réaction à la tâche d'association (CTTAT) dans l'ensemble des conditions, les demandes de récupération contrôlée en mémoire sémantique, basse (1.45) ou haute (1.11) et la haute demande de sélection (1.17). Cet axe permet essentiellement de discriminer les patients souffrant de dépression des participants du groupe contrôle.

Enfin, le fait d'avoir déjà expérimenté des dépressions précédemment dans la vie est une donnée qui contribue de manière égale aux deux axes discriminants (pour LD1 ; 0.69, pour LD2 ; 0.71).

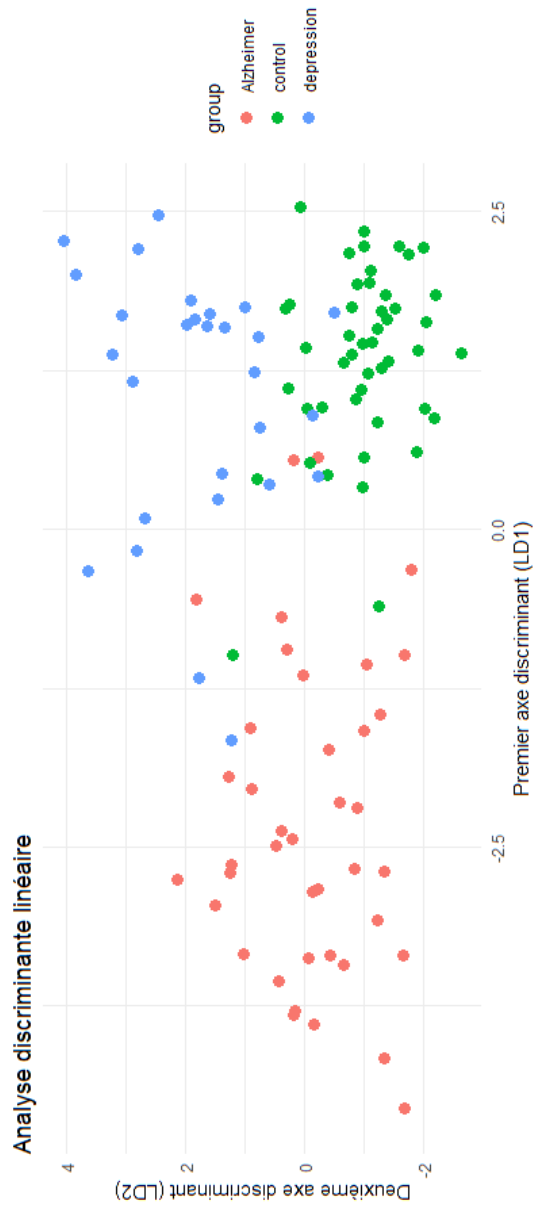


Figure 11.1 – Nuage de points analyse discriminante

Variables contributives LD1	Coefficients	Variables contributives LD2	Coefficients
Basse récup. contrôlée	-1.755	Stroop interférence	4.044
Haute sélection	-1.526	Basse récup. contrôlée	1.455
MMSE rappel	1.264	Haute sélection	1.174
Dépressions précédentes	0.688	Haute récup. contrôlée	1.110
Stroop interférence	-0.557	Dépressions précédentes	0.707
Dépression (BDI)	0.062	MMSE rappel	0.262
Haute récup. contrôlée	0.056	Camel&cactus (total)	0.193
Activation/Inhibition	0.039	Dépression (GDS)	0.164
Camel&cactus (total)	0.036	Anxiété (état)	0.019
Dépression (GDS)	-0.030	Activation (monosémique)	0.016
Fluences sémantiques	0.028	Anxiété (trait)	0.013
Anxiété (trait)	-0.028	Activation/Inhibition	-0.009
Activation (monosémique)	0.017	Fluences phonologiques	-0.008
Fluences phonologiques	-0.008	Dépression (BDI)	0.004
Activation (ambigu)	0.005	Fluences sémantiques	0.003
Anxiété (état)	0.002	Activation (ambigu)	-0.003

Note : Les colonnes "Variables contributives LD1" et "Variables contributives LD2" indiquent les variables ayant contribué à la discrimination entre les groupes pour chacune des fonctions discriminantes. Les coefficients reflètent l'influence de chaque variable dans la distinction entre les groupes. Les variables sont classées par ordre décroissant de leur coefficient absolu. La valeur absolue représente l'importance dans le modèle. Un coefficient positif indique que lorsque la valeur de cette variable augmente, elle favorise l'appartenance à un groupe spécifique ou éloigne d'un autre dans le cadre de cette fonction discriminante. Un coefficient négatif favorise l'appartenance à un groupe opposé ou contribue à éloigner d'un groupe particulier.

Table 11.2 – Variables contributives et coefficients pour LD1 et LD2

La matrice de confusion présentée dans le tableau 11.3 a permis de classer correctement 36 (sur 40) patients dans le groupe MA, 23 (sur 28) patients dans le groupe dépression et 45 (sur 47) personnes dans le groupe contrôle. Le modèle obtenu après la validation leave-one-out montre que les classements sont robustes pour 35 patients MA, 19 patients du groupe dépression et 44 participants du groupe contrôle. Les résultats du calcul de taux de précision montrent que le modèle d'analyse discriminante linéaire a une précision générale de 90 % pour les données d'origine et de 85.2 % pour la validation croisée leave-one-out. La matrice de confusion montre que les erreurs de classification du modèle éprouvé par leave-one-out classe erronément des patients dépressifs dans le groupe contrôle (7 sur 28) ou dans le groupe MA (2 sur 28), des patients souffrant de MA dans le groupe contrôle (4 sur 40) ou dans le groupe dépression (1 sur 40), et des participants contrôles dans le groupe MA (2 sur 47) ou dans le groupe dépression (1 sur 47).

Table 11.3 – Matrice de confusion

Prédictions	Alzheimer		Contrôle		Dépression	
	Avant LOO	Après LOO	Avant LOO	Après LOO	Avant LOO	Après LOO
Alzheimer	36	35	1	2	2	2
Contrôle	3	4	45	44	3	7
Dépression	1	1	1	1	23	19

Note : Les valeurs avant validation croisée leave-one-out (LOO) sont représentées dans les colonnes de gauche et les valeurs après LOO sont représentées dans les colonnes de droite. Le modèle avant LOO atteint 90 % de précision dans le classement des participants et le modèle après LOO atteint 85.2 % de précision.

11.4 Discussion

Cette recherche a comparé un groupe de personnes âgées saines et deux groupes de patients, atteints respectivement de MA débutante et de dépression, selon une série de données cognitives (fonctionnement global, mémoire sémantique, fonctions exécutives) et psychoaffectives (symptômes dépressifs et anxieux). Les données ont été analysées de deux manières, soit en comparant les distributions de résultats, soit en évaluant leur pouvoir discriminant entre les groupes.

Les scores de fluences sémantiques, de dépression (GDS) et d'anxiété (trait et état) ont permis de distinguer les trois groupes dans la comparaison des variances, mais n'ont pas montré de valeur contributive particulière pour l'analyse discriminante.

Sur l'axe discriminant principal (LD1), qui explique 71 % de la variance totale et distingue particulièrement le groupe MA des autres groupes, le score de dépression mesuré avec le BDI II présente une contribution (0.062) supérieure à celui mesuré avec la GDS (0.030). Les fluences sémantiques (0.028) se montrent également plus contributives que les fluences phonologiques (0.008), tout comme le score d'anxiété-trait (0.028), qui dépasse celui de l'anxiété-état (0.002).

Cependant, les variables les plus déterminantes pour le pouvoir discriminant de l'axe LD1 sont le score à la sous-question "rappel" du MMSE (1.264), le ralentissement des temps de réaction dans une tâche d'association sémantique avec une forte demande de sélection (-1.755) et les temps de réponse à cette tâche avec une faible demande de récupération contrôlée (-1.526). À un degré moindre figurent la présence d'un épisode dépressif antérieur dans la vie de l'individu (0.688) et l'indice d'interférence au Stroop (-0.557).

Étant donné que cet axe discrimine la MA par rapport aux autres groupes, il est intéressant de noter que la faible demande de récupération contrôlée différait également de manière significative entre la MA et le groupe contrôle dans les distributions de scores, contrairement à la forte demande de sélection. En ce qui concerne la présence d'un épisode dépressif antérieur dans la vie, les comparaisons de distributions révélaient un effet global du groupe, sans différence spécifique entre le groupe MA et l'un des autres groupes. Enfin, l'indice d'interférence au Stroop ne montrait aucun effet global du groupe.

Le second axe discriminant (LD2), qui explique 29 % de la variance, différencie principalement le groupe contrôle du groupe dépression. Il est dominé par l'indice d'interférence au Stroop (4.044). Viennent ensuite les conditions de faible demande de récupération contrôlée (1.455), de forte demande de sélection (1.175) et de forte demande de récupération contrôlée (1.110). La présence d'une dépression antérieure contribue également à cet axe, mais de manière plus modérée, avec un coefficient de 0.707. Pour cet axe, la GDS est plus discriminante (0.164) que le BDI II (0.004), tandis que les fluences phonologiques (0.008) surpassent légèrement les fluences sémantiques (0.003). Enfin les contributions des scores d'anxiété (état : 0.019, trait : 0.013) restent relativement équilibrées.

Les résultats d'une matrice de confusion, obtenus à l'aide d'une méthode leave-one-out, indiquent que le modèle discriminant intégrant ces données permet de reclasser correctement plus de 85 % des patients atteints de MA, plus de 90 % des participants du groupe contrôle, mais seulement 65 % des patients souffrant de dépression. Pour ce dernier groupe, les erreurs de classification du mo-

dèle consistent principalement à attribuer à tort les patients dépressifs au groupe contrôle. Ce qui tend à indiquer que, si ce modèle apporte des informations robustes sur les éléments distinctifs entre la MA et la dépression, il manque cependant de contenu pour pouvoir éviter de créer des faux négatifs lorsqu'il s'agit d'identifier l'appartenance au groupe de patients souffrant de dépression.

Ce modèle discriminant renforce l'hypothèse selon laquelle l'évaluation de l'état cognitif est cruciale dans le cadre de la dépression liée au vieillissement.

La place des résultats aux échelles de dépression sur les axes discriminants reflète l'hétérogénéité des résultats obtenus selon les méthodes d'évaluation et outils utilisés (Chiu et al., 2012; Fried et al., 2022; Olin et al., 2002; Starkstein & Mizrahi, 2006; Teng et al., 2008). Alors que sur l'axe discriminant principal (LD1), qui distingue particulièrement le groupe MA des autres groupes, le score de dépression mesuré avec le BDI II présente une contribution (0.062) supérieure à celui mesuré avec la GDS (0.030), sur LD2 (qui différencie principalement le groupe contrôle du groupe dépression) la GDS avec une contribution plus notable (0.164), comparée au BDI II (0.004). Cela plaide à nouveau pour le maintien de mesures de dépression donnant de l'importance à l'intensité des symptômes et pas uniquement à leur présence, pour marquer la différence entre la MA et la dépression (Aalten et al., 2007; Anor et al., 2017; De Mauléon et al., 2019; Iravani et al., 2022; Laganà et al., 2022).

11.5 Limites

Cette recherche ouvre des perspectives intéressantes dans une vision intégrative de l'utilisation des résultats cognitifs et affectifs des patients lors de l'étude comparative de la MA à son stade débutant par rapport à la dépression chez les personnes âgées. Cependant, elle comporte une série de limites méthodologiques qui se doivent d'être relevées et doivent modérer la généralisation qui pourrait être appliquée aux interprétations.

Tout d'abord, au vu des conditions requises pour la réalisation d'une analyse discriminante, une limite importante est la différence des tailles d'échantillons entre les groupes. En particulier, le faible effectif du groupe dépression ($N = 28$) ne garantit pas des comparaisons suffisamment robustes. De plus, bien que les groupes soient relativement homogènes en termes d'âge, le groupe MA est significativement plus âgé, ce qui risque de biaiser certaines comparaisons, notamment en ce qui concerne les capacités cognitives et exécutives. Enfin, les caractéristiques cliniques des participants, comme les antécédents de dépression, sont sous-représentées : 12.8 % dans le groupe Contrôle, 39.3 % dans le groupe dépression, et seulement 10 % dans le groupe MA.

Par ailleurs, cette étude sera suivie d'une seconde évaluation longitudinale des patients, qui permettra d'affiner leur appartenance à l'un ou l'autre groupe, mais actuellement le doute diagnostique reste important pour le groupe dépression, dont plusieurs participants pourraient tout à fait être en prodrome non-diagnostiqué par rapport à une MA. Sur le plan des limites méthodologiques, plusieurs aspects doivent être relevés. Certains tests normés utilisés, tels que la WAIS ou le Camel and Cactus, peuvent manquer de sensibilité pour détecter les subtilités des performances cognitives dans un contexte pathologique spécifique.

Par ailleurs, bien que les distributions aient été examinées en termes de kurtosis et skewness, certaines (comme les scores du Camel and Cactus) s'écartent des hypothèses de normalité et de symétrie. Cela pourrait affecter la possibilité de généraliser les résultats de l'analyse discriminante linéaire.

D'autres choix méthodologiques réalisés dans cette étude, bien que fondés sur des approches robustes, pourront être optimisés si les analyses sont réalisées sur des échantillons plus vastes. En effet, le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer les groupes (Kruskal & Wallis, 1952). Bien que ce test soit efficace pour comparer des groupes, il présente la limitation de ne pas pouvoir identifier des interactions ou des effets confondants entre les variables, ce qui pourrait être un domaine à explorer davantage avec des méthodes complémentaires.

11.6 Conclusions et perspectives

Cette étude montre l'importance de prendre en compte autant les performances cognitives qu'affectives dans l'étude comparative de la dépression et la MA, notamment en ce qui concerne les tâches qui sollicitent la mémoire sémantique et les fonctions exécutives. Un point clé réside dans l'identification des différences spécifiques sur des tests d'association entre items. Des tâches cliniques telles que le Camel and Cactus, ou expérimentales, telles que la CTTAT semblent avoir un fort pouvoir discriminant, tant pour distinguer les personnes âgées saines des patients souffrant de dépression, que pour distinguer les patients souffrant de MA des patients dépressifs. Une exploration plus approfondie de ces tests pourrait enrichir les outils diagnostiques pour les cliniciens lorsque la dépression et la MA se chevauchent. Par ailleurs, d'un point de vue affectif, la systématisation de prises de mesures de symptômes dépressifs (avec une notion d'intensité), d'anxiété ou les antécédents de dépression, pourrait améliorer la précision diagnostique.

Bien que l'analyse discriminante linéaire offre des informations précieuses, l'étude est porteuse de limites, notamment en ce qui concerne la classification des pa-

tients souffrant de dépression, pour lesquels le modèle montre des erreurs de classification relativement élevées, attribuant parfois à tort ces patients au groupe contrôle. Un enrichissement du modèle, en intégrant davantage de variables contextuelles ou en explorant d'autres méthodes statistiques comme les modèles de régression logistique pourrait améliorer la différenciation entre ces groupes.

Pour approfondir cette analyse en se reposant sur des tailles de N plus importantes, il serait intéressant de mener une méta-analyse regroupant des études ayant exploré un éventail cognitif plus large chez des patients âgés souffrant de dépression. Cette approche permettrait d'intégrer dans un modèle discriminant d'autres fonctions cognitives reconnues comme impactées telles que la mémoire de travail (Alexopoulos et al., 2005 ; Alexopoulos et al., 2002 ; Elderkin-Thompson et al., 2006), et la mémoire à long terme déclarative (Lamar et al., 2012 ; Lee et al., 2012) épisodique (Lamar et al., 2012 ; Lee et al., 2012), mais aussi des informations plus précises sur les symptômes dépressifs, couplées à des informations plus larges sur l'ensemble des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence.

Enfin, les résultats de cette étude confirment ceux identifiés dans le chapitre 6 et soulignent l'importance de distinguer les mécanismes sous-jacents à la dépression liée au vieillissement et à la MA en termes de contrôle exécutif au sein de la mémoire sémantique. En particulier, la dissociation entre les groupes MA et dépression en fonction des types de sous-processus sémantiques (par exemple, la sélection et la récupération contrôlées) peut être mieux comprise en prenant en compte les différences entre inhibition et gestion de l'interférence. Friedman et Miyake (2004) ont démontré une distinction processuelle entre la résistance à l'interférence proactive, l'inhibition des réponses activées et la résistance à l'interférence des distracteurs. La résistance à l'interférence proactive est la capacité à ignorer des informations antérieures devenues non pertinentes et à se concentrer sur des informations nouvelles et pertinentes, en ce sens, elle se rapproche conceptuellement de la notion de priming négatif (Hogge et al., 2008 ; Tipper, 1985b). L'inhibition de réponses activées (inhibition of prepotent responses) empêche une réponse automatique ou dominante inappropriée dans un contexte donné. Elle correspond ici à l'inhibition cognitive mesurée dans la tâche de décision lexicale. Enfin, la résistance à l'interférence des distracteurs correspond à la capacité à ignorer des stimuli ou informations non pertinents présents dans l'environnement immédiat. Cette gestion de l'interférence est une réponse inhibitrice rétroactive sur un distracteur entièrement traité (Neill et al., 1995), qui est activement supprimé (Catena et al., 2002). En comparant MA et dépression avec

un protocole plus exhaustif, permettant de mesurer les différents niveaux d'inhibition, la compréhension des éléments communs aux deux conditions pourrait être affinée.

Résumé du Chapitre 11

La chapitre 11 présente une étude reposant sur un modèle d'analyse discriminante, réalisé sur l'ensemble des données, démographiques, cognitives et affectives, de trois groupes : des personnes âgées en bonne santé, des patients atteints de MA débutante et patients souffrant de dépression. Les données analysées dans ce chapitre sont celles des participants communs aux études présentées dans les chapitres 6 et 10.

Les résultats du modèle discriminant montrent que l'axe principal (LD1), qui explique 71 % de la variance et différencie principalement la MA des autres groupes, met en évidence des marqueurs tels que le rappel au MMSE, le ralentissement dans la tâche expérimentales d'association sémantique et les antécédents dépressifs. Sur cet axe, les scores de fluences sémantiques, de dépression (GDS) et d'anxiété permettent, dans une moindre mesure, de distinguer les groupes, mais leur valeur contributive reste limitée.

L'axe LD2 (29 % de la variance) distingue le groupe contrôle du groupe dépression, avec une forte influence du score d'interférence au Stroop et des tâches de récupération contrôlée.

Le modèle discriminant reclasse correctement 85 % des patients MA et 90 % des participants contrôles, mais seulement 65 % des patients dépressifs, souvent classés à tort parmi les contrôles. Cela souligne la difficulté de différencier la dépression du vieillissement normal.

L'étude met en avant l'importance de combiner mesures cognitives et affectives, notamment les tâches sollicitant la mémoire sémantique et les fonctions exécutives. Des tests comme le Camel and Cactus ou la CTTAT pourraient affiner le diagnostic différentiel. Cependant, des limites méthodologiques existent, telles que la taille réduite du groupe dépression (N=28), les disparités d'âge et les biais liés aux outils d'évaluation.

L'intégration d'autres méthodes statistiques et l'élargissement de l'échantillon, notamment via des méta-analyses, pourraient renforcer ces conclusions.

L'étude souligne enfin la nécessité de mieux comprendre les processus inhibiteurs sous-jacents à la MA et à la dépression, pour affiner le diagnostic.

Limites, perspectives et conclusion générale

Dans quelle mesure une MA débutante et une dépression (supposée) sans contexte neurodégénératif se manifestent-elles de manière similaire ou distincte ? C'est la question qui a traversé l'ensemble des chapitres de cette thèse. Ce travail a permis d'explorer la triangulation entre l'étude de processus cognitifs fins, la considération clinique des symptômes ressentis par les individus et la réflexion sur la manière dont nous abordons les maladies et les pathologies.

D'abord, par une approche plus fondamentale, la première partie a exploré les effets de la MA et de la dépression sur les processus spécifiques du fonctionnement sémantique. Cette analyse a révélé un effet différentiel de ces conditions sur la récupération contrôlée en mémoire sémantique, mais aussi sur le processus de sélection impliqué dans la recherche de caractéristiques sémantiques spécifiques. La discussion détaillée de ces observations (page 179) indique également que le déficit d'inhibition rencontré dans la dépression peut se traduire par une activation des éléments non pertinents au sein du réseau sémantique.

Cette première partie a permis de marquer un contraste entre les hypothèses et les résultats. En effet, l'introduction théorique de cette partie posait les bases d'une approche postulant que la mesure distincte des processus de récupération sémantique, reposant d'une part sur l'activation et la diffusion automatique en mémoire sémantique, et d'autre part sur des processus impliquant une contribution exécutive, permettrait d'observer des distinctions marquées entre la MA à son stade débutant et la dépression. Cette hypothèse se fondait sur l'idée que la dépression, bien que caractérisée par des altérations exécutives, préserve globalement le fonctionnement sémantique, tandis que la MA impacte précocement la structure même de la mémoire sémantique.

Toutefois, les résultats de la première partie empirique ont révélé une réalité plus complexe. Si la MA affecte effectivement la structure sémantique et que la dépression se confirme comme étant de nature dysexécutive, les effets observés sur les tâches expérimentales utilisées suggèrent une interaction plus subtile que prévu. Ainsi, la récupération contrôlée, fortement dépendante de l'intégrité de la mémoire sémantique, semble préservée à un stade débutant de la MA, alors qu'elle est modifiée par la dépression. Une analyse plus fine des résultats met en évidence l'importance de décomposer ce processus en plusieurs étapes : une première activation suivie de sa diffusion automatique, puis une seconde activation sollicitant une contribution exécutive, à son tour suivie d'une diffusion automatique. De nos résultats, il apparaît que la récupération contrôlée, bien qu'épargnée par le vieillissement normal, est modifiée dans la dépression en raison de son exigence

en effort exécutif. En revanche, dans la MA débutante, elle demeure efficace, bien que ralentie, lorsqu'elle est mesurée sur des éléments d'activation globale plutôt que sur des caractéristiques spécifiques.

Nos résultats ont également révélé un phénomène inattendu dans la dépression : une activation sémantique exacerbée dans une condition d'amorçage pourtant censée impliquer de l'inhibition. Ce constat nous a conduit à revoir le modèle d'activation sous-jacent à notre hypothèse initiale, nous orientant vers un modèle préférant une activation exhaustive des divers sens d'un mot ambigu. Selon ce modèle, la perception d'un mot ambigu entraînerait une activation complète de ses différentes significations, indépendamment de leur fréquence d'association, avec une inhibition initiale « par défaut » du sens le moins fréquent, expliquant ainsi un temps de traitement plus long pour ce dernier. En adoptant cette perspective, nos résultats deviennent cohérents avec les attentes spécifiques à chaque pathologie : dans la MA, où le déficit d'inhibition est moins prononcé, l'effet d'amorçage est plus marqué pour les mots ambigus selon leur sens dominant ; en revanche, dans la dépression, dominée par un déficit exécutif, l'effet d'amorçage devient équivalent entre les sens dominants et subordonnés. Cela suggère que, bien que l'activation soit préservée dans la dépression, le déficit d'inhibition a des répercussions subtiles sur le traitement sémantique, même dans des tâches à faible charge cognitive.

La deuxième partie s'inscrit dans une perspective plus clinique en comparant la présence, la fréquence et l'intensité des symptômes dépressifs et anxieux entre le vieillissement normal, la dépression et la MA débutante. Elle apporte également des éléments de réflexion et des pistes pour de futures recherches. Alors que la littérature suggérait que la symptomatologie dépressive observée dans la MA était spécifique et bien définie, nos résultats ont mis en évidence un phénomène différent. En appliquant les critères diagnostiques standard de la dépression à des patients atteints de MA, nous avons observé des niveaux de dépression légère. Cependant, une analyse plus approfondie des symptômes laisse penser que cette classification résulte davantage d'un cumul de manifestations fréquemment rencontrées chez les personnes âgées en bonne santé et de réactions émotionnelles à l'annonce du diagnostic de MA, plutôt que d'un véritable état dépressif pathologique. Cependant, cette dernière hypothèse sur le caractère réactif de certains symptômes n'a pas fait l'objet d'une vérification auprès des patients interrogés et reste, dès lors, spéculative.

Comme discuté à la fin de cette partie (page 349), les résultats présentent un contraste notable. D'une part, la revue de la littérature soutient que la dépression est un symptôme courant de la MA à son stade initial. D'autre part, les résultats empiriques suggèrent que les symptômes dépressifs observés chez les patients atteints de MA pourraient résulter davantage d'une combinaison de facteurs que d'un véritable état dépressif.

Cette divergence met en évidence un problème de diagnostic. Dépister la dépression de la même manière dans la MA que chez les personnes sans troubles conduit à des faux positifs. Il semble donc fondamental d'adopter des critères diagnostiques adaptés à la MA, tels que ceux proposés par le NIMH (Olin et al., 2003). L'intérêt de cette approche diagnostique, présentée dans le tableau 10.9 (page 364), est explicité dans la discussion générale de la deuxième partie (349).

Enfin, la troisième partie de cette thèse a eu pour but d'intégrer l'ensemble de ces données afin d'en observer le pouvoir discriminant. L'analyse réalisée dans le chapitre 11 a montré qu'un modèle incluant des résultats sémantiques, exécutifs, et des scores de dépression et d'anxiété permettait de classer correctement 90 % des participants sains, 85 % des patients atteints de MA et 65 % des patients dépressifs dans leurs groupes respectifs.

Dans cette analyse, la plus grande partie de la variance totale (71 %) concernait la discrimination des patients souffrant de MA par rapport aux autres groupes. Pour cette distinction, c'est avant tout le score de rappel au MMSE qui a joué un rôle déterminant. Ensuite, les autres données les plus discriminantes étaient les temps de réponse des participants à la tâche expérimentale d'association. Cette tâche visait à contraindre le recours aux fonctions de récupération contrôlée et de sélection en mémoire sémantique.

Parmi les deux tâches expérimentales, c'est d'ailleurs l'association qui s'est également révélée la plus discriminante pour distinguer les patients souffrant de dépression du groupe contrôle. Ce résultat met en évidence un contraste entre les deux tâches expérimentales, puisque la tâche exploitant l'amorçage sémantique, qui avait montré des résultats fondamentaux intéressants dans la première partie, a en revanche démontré une contribution insignifiante au modèle discriminant dans la troisième partie.

Lors de la passation de la tâche d'association, les patients souffrant de MA ont rencontré plus de difficultés que les autres participants lorsqu'il s'agissait d'asso-

cier des concepts selon une caractéristique particulière (ex. associer "coccinelle" et "pivoine" parce qu'elles sont rouges). En revanche, lorsqu'il s'agissait d'associer un mot ambigu sur la base de son sens global (ex. associer "perception" et "sensation" parce que leur sens global est similaire), ces patients se sont révélés aussi précis (mais plus lents) que les participants contrôles. Ce résultat peut être interprété comme le signe que l'activation des sens globaux (plus que celle des caractéristiques) est mieux préservée à ce stade débutant, ce qui est en cohérence avec l'ensemble des auteurs précités, qui indiquent que l'atteinte du réseau sémantique dans la MA suit une logique de dégradation allant du détaillé vers le général (Cejudo et al., 2022 ; Giffard et al., 2001 ; Giffard et al., 2002 ; Hodges et al., 1992).

Le ralentissement des réponses pourrait alors être dû à l'effet général et important de la MA sur la vitesse de traitement (Bublak et al., 2011). Par ailleurs, les résultats peuvent aussi être considérés selon l'impact plus prononcé de la MA lors de tâches complexes avec des consignes moins structurées (Rogers & Friedman, 2008). En effet, la consigne n'indiquait pas explicitement la présence de distracteurs sémantiques, une caractéristique que les participants devaient inférer eux-mêmes. Par ailleurs, cela pourrait également s'expliquer par la nature de l'exercice, qui exige un recours important à la mémoire de travail. Plusieurs études ont en effet montré que la MA entraîne une atteinte massive des systèmes de contrôle attentionnel et de la mémoire de travail, avec des déficits détectables bien avant l'apparition des signes cliniques de démence (Belleville, 2009).

En revanche, les patients souffrant de dépression ont fait plus d'erreurs, tout en répondant plus rapidement, lorsqu'il s'agissait d'associer sur le sens global. Ce comportement de réponse pourrait être imputé au manque de motivation induit par l'état dépressif (Benoit & Dorey, 2011). Cela pourrait expliquer pourquoi la tendance des personnes âgées à privilégier la précision sur la rapidité (Ratcliff et al., 2001 ; Stefaniak et al., 2010) ne s'est pas manifestée dans ce groupe. Toutefois, cela pourrait aussi être mis en parallèle avec l'effet de la dépression chez les personnes âgées sur les capacités d'initiation et d'inhibition (Alexopoulos et al., 2002, 2005 ; Elderkin-Thompson et al., 2006 ; Thomas et al., 2009). Autrement dit, les patients dépressifs pourraient avoir répondu de manière impulsive, ce qui les a portés à commettre plus d'erreurs. Cependant, l'explication faisant le lien avec la capacité d'inhibition aurait dû faire ressortir de manière remarquable l'effet du distracteur sémantique dans ces conditions, ce qui n'a pas été le cas.

La place des fluences dans les deux axes de discrimination est tout à fait cohérente avec les attentes. En effet, les résultats des individus à la tâche de fluence sémantique

tique contribuent davantage à l'axe distinguant la MA des autres groupes qu'à celui distinguant les patients souffrant de dépression des participants contrôles. En comparaison, les résultats à la tâche de fluence phonologique contribuent davantage à la différenciation entre patients dépressifs et participants contrôles. Ce résultat, bien qu'appuyé sur des différences subtiles, est en parfait alignement avec les conclusions des auteurs repris dans la méta-analyse présentée au chapitre 4. Ces données renforcent l'idée que la fluence verbale reste un exercice à la fois simple à administrer et particulièrement pertinent lors du diagnostic différentiel entre dépression et MA.

L'observation de cette analyse discriminante au regard des résultats de la méta-analyse présentée au chapitre 4 indique également que le test de Camel and Cactus représente un coefficient discriminant légèrement plus élevé que les fluences, et ce pour les deux axes discriminants. Les tâches d'appariement sémantique, comme le Pyramid and Palm Tree Test (Klein & Buchanan, 2009) ou le Camel and Cactus Test (Adlam et al., 2010), consistent à associer des images en fonction de leurs relations sémantiques. L'utilisation de tests évaluant la mémoire sémantique avec une moindre dépendance aux contributions exécutives reste plus confidentielle dans la clinique. Cependant, les résultats limités disponibles montrent que ces outils se révèlent particulièrement discriminants, y compris pour différencier les TCL de la dépression.

Enfin, c'est la mesure de la capacité de gestion de l'interférence (Stroop) qui a démontré la plus importante contribution au modèle permettant de discriminer le groupe contrôle du groupe dépressif. Cette contribution majeure d'une mesure exécutive montre l'importance capitale d'intégrer les dimensions cognitives, et en particulier exécutives, dans l'étude de cette pathologie (Alexopoulos et al., 2002, 2005; Elderkin-Thompson et al., 2006; Henry & Crawford, 2004, 2005; Henry et al., 2004; Thomas et al., 2009).

Après avoir adopté une approche de recherche fondamentale sur la cognition dans la première partie, suivie d'une analyse clinique plus approfondie de la symptomatologie dépressive dans la deuxième, les résultats de l'analyse discriminante invitent à une réflexion plus large. Ils conduisent à envisager l'ensemble des données sous l'angle des approches transdiagnostiques, qui interrogent les continuités et les spécificités entre pathologies plutôt que de se limiter à une distinction stricte entre diagnostics.

Les modèles transdiagnostiques proposent d'analyser les troubles psychiatriques en termes de dimensions cognitives et affectives plutôt qu'en catégories diagnos-

tiques fixes. Plusieurs modèles existent, comme par exemple le Research Domain Criteria (RDoC) (2007, développé par le National Institute of Mental Health - NIMH) sous la direction de Thomas Insel. Il s'agit d'un cadre théorique qui vise à intégrer une approche neurobiologique et cognitive pour comprendre la psychopathologie au-delà des catégories diagnostiques traditionnelles. Un exemple d'application de ce modèle RDoC a été réalisé par Strauss et Cohen (2017) qui l'utilisent pour expliquer l'étiologie des symptômes négatifs (caractérisés par une diminution ou une absence de comportement, d'émotion et de cognition). Ils combinent alors deux voies explicatives pour la variabilité de ces symptômes, une voie hédonique (altérations du traitement de la récompense et diminution du plaisir ressenti, anhédonie) et une voie cognitive (déficits des fonctions exécutives et de la cognition sociale, influençant la motivation et l'initiation des comportements dirigés vers un but).

Ce type de cadre semble d'autant plus adéquat à envisager pour les perspectives à venir au regard de la réflexion plus large sur l'approche même du diagnostic différentiel permise par les résultats du chapitre 11. En effet, cette dernière étude montre que les données cognitives contribuent à affiner non seulement le diagnostic des patients atteints de MA, mais aussi celui des patients dépressifs. De plus, en combinant ces données avec des indicateurs symptomatologiques et des antécédents de dépression, il devient possible d'améliorer la classification des patients. Ces conclusions plaident en faveur d'approches intégratives, combinant les avantages des études différentielles et transdiagnostiques. En effet, pour mieux situer les maladies et les pathologies les unes par rapport aux autres, il semble essentiel de reconnaître non seulement leurs différences, mais aussi leurs similarités.

Limites et perspectives

La première partie de cette étude a permis d'identifier des pistes prometteuses pour approfondir la compréhension des mécanismes fondamentaux impliqués dans la récupération sémantique. Toutefois, certaines limites méthodologiques ont été relevées et pourraient être surmontées dans le cadre de recherches futures.

L'utilisation d'un protocole d'amorçage dans cette phase présente plusieurs contraintes. Ces protocoles nécessitent un volume de données conséquent pour détecter des effets significatifs, ce qui implique soit d'augmenter le nombre de participants, soit d'accroître le nombre d'items par condition. Or, cette dernière

option se heurte à la nécessité de limiter la durée des expérimentations afin de prévenir la fatigue cognitive et de garantir la qualité des réponses. De plus, ces tâches reposent sur des connaissances préexpérimentales fortement variables d'un individu à l'autre, compliquant ainsi l'interprétation des résultats.

Dans cette perspective, l'adoption d'outils d'analyse avancés exploitant les productions langagières spontanées constitue une alternative méthodologique intéressante. Ces approches offriraient des protocoles plus écologiques, mieux ancrés dans les comportements naturels des participants. Les résultats obtenus soulignent notamment le potentiel des tâches de production spontanée, telles que les tâches de fluence verbale ou les conversations dirigées, pour explorer les processus d'activation, d'inhibition, de sélection et de récupération contrôlée.

L'analyse fine des enchaînements lexicaux et des temps de latence au sein de ces productions permettrait d'obtenir des indices plus précis sur la dynamique du traitement sémantique, tout en proposant un cadre expérimental plus proche des situations de communication réelles. Ces méthodologies pourraient ainsi affiner notre compréhension des mécanismes sous-jacents au traitement sémantique et de leurs altérations.

La tâche d'association a révélé des limites et perspectives par ses résultats contrastés en fonction des relations sémantiques explorées. Si l'exercice d'association sur le sens global a montré des limites dans son interprétation, suggérant une moindre pertinence pour capturer précisément les dynamiques de récupération contrôlée, l'exercice basé sur les caractéristiques communes a, en revanche, produit des résultats plus différenciés et prometteurs. Ces derniers témoignent d'une sensibilité accrue aux mécanismes de récupération contrôlée et de sélection.

Ce protocole pourrait être amélioré en introduisant des degrés de similarité entre les items, permettant ainsi de moduler la difficulté de l'exercice et d'évaluer plus précisément les niveaux d'activation nécessaires pour accéder aux différentes strates du réseau sémantique. Cette approche offrirait une meilleure exploration de la hiérarchie des liens sémantiques et des processus de récupération qu'ils influencent.

L'intégration de mesures d'eye-tracking constituerait également un progrès significatif pour comprendre les mécanismes impliqués dans la gestion des interférences. L'enregistrement des mouvements oculaires lors de la tâche permettrait d'analyser les stratégies de balayage visuel et de mesurer l'impact des distracteurs selon le type d'association demandé. Cette approche fournirait des informations précieuses sur la charge cognitive induite par la présence de distracteurs et sur l'en-

gagement exécutif nécessaire selon la complexité des associations. En combinant une meilleure gradation des niveaux d'association et une analyse fine des comportements visuels, ce protocole affiné offrirait une compréhension plus nuancée des processus d'activation, d'inhibition et de sélection et de récupération sémantique.

Une autre limite importante, commune à l'ensemble des données de cette thèse, réside dans le risque d'erreur de classification diagnostique, en particulier chez les participants souffrant de dépression. Certains d'entre eux pourraient en effet présenter un processus neurodégénératif non identifié au moment de l'étude. Cette limite ne pourra être levée que par un suivi longitudinal suffisamment long pour confirmer, ou infirmer, la présence d'un tel processus.

Ces réflexions soulignent la nécessité de développer des dispositifs de recherche intégrés aux pratiques cliniques habituelles. Idéalement, le suivi expérimental des patients devrait faire partie de leur parcours médical, sans imposer de charge supplémentaire liée à leur participation. Cela plaide, une fois encore, pour la mise en place de protocoles de prise de données écologiques, où la complexité résiderait davantage dans l'analyse fine des productions que dans la multiplication des conditions expérimentales. Ces exercices, pensés comme simples en apparence, permettraient de recueillir des données successives, dont la richesse résiderait dans l'observation de l'évolution des performances au fil du temps.

La deuxième partie, à visée plus clinique, a également rencontré plusieurs limites, liées notamment à la multiplicité des outils d'évaluation de la dépression dans les pratiques cliniques et expérimentales, ainsi qu'au manque de clarté concernant le cadre diagnostique à appliquer pour évaluer la symptomatologie dépressive dans le contexte de la MA. Une approche plus systématiquement fondée sur les critères diagnostiques du NIMH pour la dépression associée à la MA serait souhaitable. Un outil unique, intégrant l'ensemble des dimensions symptomatiques et leur intensité, éviterait le recours à plusieurs échelles pour couvrir l'ensemble du spectre dépressif. La conception d'un tel outil fera l'objet d'une recherche s'inscrivant dans la continuation de cette thèse.

Enfin, l'analyse discriminante réalisée au chapitre 11 a révélé une limite importante liée à la taille réduite des données utilisées, limitant ainsi la généralisation des résultats. Cependant, cette analyse a également mis en évidence le potentiel d'approches combinant des variables démographiques, cognitives et affectives dans un même modèle discriminant.

Deux axes de recherche pourraient être développés pour approfondir cette approche. Tout d'abord une méta-analyse discriminante, en s'appuyant sur les don-

nées issues de la littérature, incluant des mesures sémantiques, exécutives et affectives chez des patients atteints de MA à un stade précoce. Ensuite, la collaboration avec une équipe hospitalière pour systématiser l'enregistrement de certaines données cliniques actuellement non collectées de manière structurée (ex. : détails des symptômes lors des passations d'échelles de dépression, ordre et temps de latence lors des tâches de Stroop ou de dénomination). Cette démarche permettrait, à terme et de manière rétrospective, d'analyser plus finement les variations observables chez un plus grand nombre de patients. Ensemble, ces pistes de recherche ouvrent la voie à des approches plus intégrées et écologiques, favorisant un suivi longitudinal rigoureux et l'analyse des processus cognitifs et affectifs impliqués dans la MA et les troubles dépressifs.

Enfin, bien que cette recherche soit avant tout centrée sur l'analyse fondamentale des processus et leur contribution au diagnostic, ses résultats plaident en faveur d'une approche qui ne se limite pas à une simple distinction entre pathologies. Au contraire, ils soulignent l'importance d'identifier à la fois les traits communs et les spécificités de chaque condition pathologique. Cette double perspective est essentielle non seulement pour affiner notre compréhension des mécanismes sous-jacents, mais aussi pour améliorer leur prise en charge.

Bibliographie

- Aalten, P., De Vugt, M. E., Jaspers, N., Jolles, J., & Verhey, F. R. (2005). The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I : findings from the two year longitudinal Maasbed study. *International journal of geriatric psychiatry*, 20(6), 523-530.
- Aalten, P., de Vugt, M. E., Lousberg, R., Korten, E., Jaspers, N., Senden, B., Jolles, J., & Verhey, F. R. (2003). Behavioral problems in dementia : a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 15(2), 99-105.
- Aalten, P., Verhey, F. R., Boziki, M., Bullock, R., Byrne, E. J., Camus, V., Caputo, M., Collins, D., De Deyn, P. P., & Elina, K. (2007). Neuropsychiatric syndromes in dementia : results from the European Alzheimer Disease Consortium : part I. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 24(6), 457-463.
- Abdel Rahman, R., & Melinger, A. (2009). Semantic context effects in language production : A swinging lexical network proposal and a review. *Language and Cognitive Processes*, 24(5), 713-734.
- Abdelhay, B., Mustapha, A., Lamiae, E., & Sofia, F. (2024). Agonistes des récepteurs GLP-1 dans la maladie d'Alzheimer : Potentiel thérapeutique et mécanismes d'action. *Médecine des Maladies Métaboliques*.
- Abrams, L. (2008). Tip-of-the-Tongue States Yield Language Insights : Probing the recall of those missing words provides a glimpse of how we turn thoughts into speech and how this process changes with age. *American Scientist*, 96(3), 234-239.
- 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.
- Adlam, A.-L. R., Patterson, K., Bozeat, S., & Hodges, J. R. (2010). The Cambridge Semantic Memory Test Battery : Detection of semantic deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 16(3), 193-207.

- Adorni, R., & Proverbio, A. M. (2012). The neural manifestation of the word concreteness effect : An electrical neuroimaging study. *Neuropsychologia*, 50(5), 880-891.
- Alexopoulos, G. S. (2019). Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*, 9(1), 188. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0514-6>
- Alexopoulos, G. S., Kiosses, D. N., Heo, M., Murphy, C. F., Shanmugham, B., & Gunning-Dixon, F. (2005). Executive dysfunction and the course of geriatric depression. *Biol Psychiatry*, 58(3), 204-10. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.024>
- Alexopoulos, G. S. (2005). Depression in the elderly. *The Lancet*, 365(9475), 1961-1970. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66665-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66665-2)
- Alexopoulos, G. S., Hoptman, M. J., Kanellopoulos, D., Murphy, C. F., Lim, K. O., & Gunning, F. M. (2012). Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression. *Journal of affective disorders*, 139(1), 56-65.
- Alexopoulos, G. S., Kiosses, D. N., Klimstra, S., Kalayam, B., & Bruce, M. L. (2002). Clinical presentation of the “depression–executive dysfunction syndrome” of late life. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10(1), 98-106.
- Allaire, J. (2012). RStudio : integrated development environment for R. *Boston, MA*, 770(394), 165-171.
- Altarriba, J., & Basnight-Brown, D. M. (2007). Methodological considerations in performing semantic-and translation-priming experiments across languages. *Behavior research methods*, 39(1), 1-18.
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., & Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer’s disease. *Brain*, 127(5), 949-964.
- Amit, D. J., & Mongillo, G. (2003a). Selective delay activity in the cortex : phenomena and interpretation. *Cerebral Cortex*, 13(11), 1139-1150.
- Amit, D. J., & Mongillo, G. (2003b). Spike-driven synaptic dynamics generating working memory states. *Neural Computation*, 15(3), 565-596.
- Anderson, V., Jacobs, R., & Anderson, P. J. (2010). *Executive functions and the frontal lobes : A lifespan perspective*. Psychology Press.
- Andrews, S. (1989). Frequency and neighborhood effects on lexical access : Activation or search? *Journal of Experimental Psychology : Learning, memory, and cognition*, 15(5), 802.
- Andrews, S. (1992). Frequency and neighborhood effects on lexical access : Lexical similarity or orthographic redundancy? *Journal of Experimental Psychology : Learning, memory, and cognition*, 18(2), 234.

- Andrews, S. (1997). The effect of orthographic similarity on lexical retrieval : Resolving neighborhood conflicts. *Psychonomic Bulletin & Review*, 4(4), 439-461.
- Andrews, S., & Heathcote, A. (2001). Distinguishing common and task-specific processes in word identification : A matter of some moment? *Journal of Experimental Psychology : Learning, memory, and cognition*, 27(2), 514.
- Angel, L., & Isingrini, M. (2015). Le vieillissement neurocognitif : entre pertes et compensation. *L'Année psychologique*, 115(2), 289-324. <https://doi.org/10.3917/anspy.152.0289>
- Anor, C. J., O'Connor, S., Saund, A., Tang-Wai, D. F., Keren, R., & Tartaglia, M. C. (2017). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia. *Neurodegenerative Diseases*, 17(4), 127-134.
- Apšvalka, D., Ferreira, C. S., Schmitz, T. W., Rowe, J. B., & Anderson, M. C. (2022). Dynamic targeting enables domain-general inhibitory control over action and thought by the prefrontal cortex. *Nature communications*, 13(1), 274.
- Asr, F. T., Willits, J., & Jones, M. N. (2016). Comparing Predictive and Co-occurrence Based Models of Lexical Semantics Trained on Child-directed Speech.
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (T. 5th).
- Association, W. M. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki : ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310(20), 2191-2194.
- Baayen, R. H., Davidson, D. J., & Bates, D. M. (2008). Mixed-effects modeling with crossed random effects for subjects and items. *Journal of memory and language*, 59(4), 390-412.
- Baayen, R. H., Feldman, L. B., & Schreuder, R. (2006). Morphological influences on the recognition of monosyllabic monomorphemic words. *Journal of memory and language*, 55(2), 290-313.
- Baddeley, A. D., Allen, R. J., & Hitch, G. J. (2017). Binding in visual working memory : The role of the episodic buffer. *Exploring Working Memory*, 312-331.
- 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.
- Badre, D., & Wagner, A. D. (2002). Semantic Retrieval, Mnemonic Control, and Prefrontal Cortex. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, 1(3), 206-218.
- Baillon, S., Gasper, A., Wilson-Morkeh, F., Pritchard, M., Jesu, A., & Velayudhan, L. (2019). Prevalence and severity of neuropsychiatric symptoms in early-

- versus late-onset Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, 34(7), 433-438.
- Ballarini, T., Iaccarino, L., Magnani, G., Ayakta, N., Miller, B. L., Jagust, W. J., Gorno-Tempini, M. L., Rabinovici, G. D., & Perani, D. (2016). Neuropsychiatric subsyndromes and brain metabolic network dysfunctions in early onset Alzheimer's disease. *Human brain mapping*, 37(12), 4234-4247.
- Ballmaier, M., Kumar, A., Thompson, P. M., Narr, K. L., Lavretsky, H., Estanol, L., DeLuca, H., & Toga, A. W. (2004). Localizing gray matter deficits in late-onset depression using computational cortical pattern matching methods. *American Journal of Psychiatry*, 161(11), 2091-2099.
- Balota, D. A., & Faust, M. E. (2002). Attention in Alzheimer's disease. *Handbook of neuropsychology*, 6, 51-80.
- Balota, D. A., & Chumbley, J. I. (1984). Are lexical decisions a good measure of lexical access? The role of word frequency in the neglected decision stage. *Journal of experimental psychology : Human perception and performance*, 10(3), 340.
- Balota, D. A., & Chumbley, J. I. (1985). The locus of word-frequency effects in the pronunciation task : Lexical access and/or production? *Journal of memory and language*, 24(1), 89-106.
- Balota, D. A., Cortese, M. J., Sergent-Marshall, S. D., Spieler, D. H., & Yap, M. J. (2004). Visual word recognition of single-syllable words. *Journal of Experimental Psychology : General*, 133(2), 283.
- Balota, D. A., & Ducheck, J. M. (1988). Age-related differences in lexical access, spreading activation, and simple pronunciation. *Psychology and aging*, 3(1), 84.
- Balota, D. A., & Lorch, R. F. (1986). Depth of automatic spreading activation : Mediated priming effects in pronunciation but not in lexical decision. *Journal of Experimental Psychology : Learning, memory, and cognition*, 12(3), 336.
- Bourque, J., Blais, J.-G., & Larose, F. (2009). L'interprétation des tests d'hypothèses : p, la taille de l'effet et la puissance. *Revue des sciences de l'éducation*, 35(1), 211-226.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239-259.
- 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), 414-20. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.04.001>
- Bredemeier, K., Warren, S. L., Berenbaum, H., Miller, G. A., & Heller, W. (2016). Executive function deficits associated with current and past major depressive symptoms. *Journal of affective disorders*, 204, 226-233.

- Breijeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease : causes and treatment. *Molecules*, 25(24), 5789.
- Brown, A. S. (1979). Priming effects in semantic memory retrieval processes. *Journal of experimental psychology : Human learning and memory*, 5(2), 65.
- Brown, T. A. (2015). *Confirmatory factor analysis for applied research*. Guilford publications.
- Brown, V. A. (2021). An introduction to linear mixed-effects modeling in R. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*, 4(1), 2515245920960351.
- Brunel, N., & Lavigne, F. (2009). Semantic priming in a cortical network model. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(12), 2300-2319.
- Brunet, J., Hudon, C., Macoir, J., Belleville, S., Rousseau, F., Bouchard, R. W., Verret, L., Chertkow, H., Chayer, C., Kergoat, M. J., & Joubert, S. (2011). The relation between depressive symptoms and semantic memory in amnesic mild cognitive impairment and in late-life depression. *J Int Neuropsychol Soc*, 17(5), 865-74. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000877>
- Brysbaert, M. (2019). How many participants do we have to include in properly powered experiments? A tutorial of power analysis with reference tables. *Journal of cognition*.
- Brysbaert, M., & Stevens, M. (2018). Power analysis and effect size in mixed effects models : A tutorial. *Journal of cognition*, 1(1).
- Bullinaria, J. A., & Levy, J. P. (2007). Extracting semantic representations from word co-occurrence statistics : A computational study. *Behavior research methods*, 39(3), 510-526. <https://doi.org/10.3758/BF03193020>
- Bunge, S. A., Hazeltine, E., Scanlon, M. D., Rosen, A. C., & Gabrieli, J. D. (2002). Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection. *Neuroimage*, 17(3), 1562-1571.
- Bunge, S. A., Wendelken, C., Badre, D., & Wagner, A. D. (2005). Analogical reasoning and prefrontal cortex : evidence for separable retrieval and integration mechanisms. *Cerebral Cortex*, 15(3), 239-249.
- Bunzeck, N., Steiger, T. K., Krämer, U. M., Luedtke, K., Marshall, L., Obleser, J., & Tune, S. (2023). Trajectories and contributing factors of neural compensation in healthy and pathological aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105489.
- Burgess, C. (1998). From simple associations to the building blocks of language : Modeling meaning in memory with the HAL model. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 30(2), 188-198.

- Burgess, C., Livesay, K., & Lund, K. (1998). Explorations in context space : Words, sentences, discourse. *Discourse processes*, 25(2), 211-257.
- Burgess, P. W. (1997). The Hayling and Brixton Tests. *Thames Valley Test Company*.
- Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2004). Aging and Language Production. *Current Directions in Psychological Science*, 13(1), 21-24. <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.01301006.x>
- Burke, S. N., Gaynor, L. S., Barnes, C. A., Bauer, R. M., Bizon, J. L., Roberson, E. D., & Ryan, L. (2018). Shared functions of perirhinal and parahippocampal cortices : implications for cognitive aging. *Trends in neurosciences*, 41(6), 349-359.
- Butters, M. A., Becker, J. T., Nebes, R. D., Zmuda, M. D., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., & Reynolds III, C. F. (2000). Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(12), 1949-1954.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults : the HAROLD model. *Psychology and aging*, 17(1), 85.
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. A. (2018). Maintenance, reserve and compensation : the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(11), 701-710.
- Callahan, B. L., Joubert, S., Tremblay, M. P., Macoir, J., Belleville, S., Rousseau, F., Bouchard, R. W., Verret, L., & Hudon, C. (2015). Semantic memory impairment for biological and man-made objects in individuals with amnesic mild cognitive impairment or late-life depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 28(2), 108-16. <https://doi.org/10.1177/0891988714554708>
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Literal and category word fluency in normal subjects : performance and dynamics of word production as a function of gender, age and educational level. *Acta Neurol Belg*, 90, 207-217.
- Carlucci, L., Saggino, A., & Balsamo, M. (2021). On the efficacy of the unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders : A systematic review and meta-analysis. *Clinical psychology review*, 87, 101999.
- Castaneda, A. E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., & Lonnqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J Affect Disord*, 106(1), 1-27. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.06.006>

- Castel, A. D., Balota, D. A., & McCabe, D. P. (2009). Memory efficiency and the strategic control of attention at encoding : Impairments of value-directed remembering in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 23(3), 297.
- Catena, A., Fuentes, L. J., & Tudela, P. (2002). Priming and interference effects can be dissociated in the Stroop task : New evidence in favor of the automaticity of word recognition. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9(1), 113-118.
- Cejudo, J. C., Samaniego, M., Almeria, M., Castrillo, S., Medina, L., & Gil, D. (2022). Ikos Test : New tool for the assessment of semantic knowledge in early Alzheimer disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 90(1), 151-160.
- Celis, K., Zaman, A., Adams, L. D., Gardner, O., Farid, R., Starks, T. D., Lacroix, F. C., Hamilton□ Nelson, K., Mena, P., & Tejada, S. (2023). Neuropsychiatric features in a multi□ ethnic population with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry*, 38(9), e5992.
- Cervera-Crespo, T., Gonzalez-Alvarez, J., & Rosell-Clari, V. (2019). Semantic inhibition and dementia severity in Alzheimer's disease. *Psicothema*, 31(3), 305-310. <https://doi.org/10.7334/psicothema2019.40>
- Champely, S., Ekstrom, C., Dalgaard, P., Gill, J., Weibelzahl, S., Anandkumar, A., Ford, C., Volcic, R., & De Rosario, H. (2017). pwr : Basic functions for power analysis.
- Champoux, J. E., & Peters, W. S. (1987). Form, effect size and power in moderated regression analysis. *Journal of Occupational Psychology*, 60(3), 243-255.
- Chein, J. M., & Schneider, W. (2005). Neuroimaging studies of practice-related change : fMRI and meta-analytic evidence of a domain-general control network for learning. *Cognitive Brain Research*, 25(3), 607-623.
- Chen, P., Guarino, P. D., Dysken, M. W., Pallaki, M., Asthana, S., Llorente, M. D., Love, S., Vertrees, J. E., Schellenberg, G. D., & Sano, M. (2018). Neuropsychiatric symptoms and caregiver burden in individuals with Alzheimer's disease : The TEAM-AD VA Cooperative Study. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 31(4), 177-185.
- Cheng, S.-T., Kwok, T., & Lam, L. C. (2012). Neuropsychiatric symptom clusters of Alzheimer's disease in Hong Kong Chinese : prevalence and confirmatory factor analysis of the Neuropsychiatric Inventory. *International Psychogeriatrics*, 24(9), 1465-1473.
- Chiu, P.-Y., Steffens, D., Chen, P.-K., Hsu, Y.-C., Huang, H.-T., & Lai, T.-J. (2012). Depression in Taiwanese patients with Alzheimer's disease determined by the National Institutes of Mental Health Provisional Criteria. *International Psychogeriatrics*, 24(8), 1299-1305.

- Chou, T. L., Chen, C. W., Wu, M. Y., & Booth, J. R. (2009). The role of inferior frontal gyrus and inferior parietal lobule in semantic processing of Chinese characters. *Experimental Brain Research*, 198(4), 465-475. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1942-y>
- Chwilla, D. J., & Kolk, H. H. (2002). Three-step priming in lexical decision. *Memory & cognition*, 30, 217-225.
- Cohen, J. (1992). Statistical power analysis. *Current Directions in Psychological Science*, 1(3), 98-101.
- Collette, F., & Salmon, E. (2014). Les modifications du fonctionnement exécutif dans le vieillissement normal. *Psychologie française*, 59(1), 41-58.
- Collins, A. M., & Loftus, E. F. (1975). A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological review*, 82(6), 407.
- Collins, A. M., & Quillian, M. R. (1969). Retrieval time from semantic memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 8(2), 240-247. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(69\)80069-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(69)80069-1)
- Colman, K. S., Koerts, J., van Beilen, M., Leenders, K. L., Post, W. J., & Bastiaanse, R. (2009). The impact of executive functions on verb production in patients with Parkinson's disease. *Cortex*, 45(8), 930-942.
- Colombo, D., Caltagirone, C., Padovani, A., Sorbi, S., Spalletta, G., Simoni, L., Ori, A., & Zagni, E. (2018). Gender differences in neuropsychiatric symptoms in mild to moderate alzheimer's disease patients undergoing switch of cholinesterase inhibitors : a post hoc analysis of the EVOLUTION study. *Journal of women's health*, 27(11), 1368-1377.
- Coltheart, M., Davelaar, E., Jonasson, J. T., & Besner, D. (1977). Access to the internal lexicon. In S. Dornic (Ed.), *Attention and performance VI*. Hillsdale, NJ : Erlbaum.
- Conejero, I., Olié, E., Courtet, P., & Calati, R. (2018). Suicide in older adults : current perspectives. *Clinical interventions in aging*, 691-699.
- Copland, D. A., de Zubicaray, G. I., McMahon, K., & Eastburn, M. (2007). Neural correlates of semantic priming for ambiguous words : an event-related fMRI study. *Brain Res*, 1131(1), 163-72. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.016>
- Copland, D. A., de Zubicaray, G. I., McMahon, K., Wilson, S. J., Eastburn, M., & Chenery, H. J. (2003). Brain activity during automatic semantic priming revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 20(1), 302-310. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00279-9](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00279-9)

- Cosgrove, A. L., Beaty, R. E., Diaz, M. T., & Kenett, Y. N. (2023). Age differences in semantic network structure : Acquiring knowledge shapes semantic memory. *Psychology and aging*, 38(2), 87.
- Coste, M.-H., & Krolak-Salmon, P. (2010). Fléchissement des fonctions exécutives chez la personne âgée dans un contexte anxio-dépressif et vasculaire. *Revue de neuropsychologie*, Volume 2(5), 22-27. <https://doi.org/10.3917/rne.025.0022>
- Cox, S. R. (2024). Neurocognitive Aging. *Annual Review of Developmental Psychology*, 6.
- Crowell, C. A., Davis, S. W., Beynel, L., Deng, L., Lakhani, D., Hilbig, S. A., Palmer, H., Brito, A., Peterchev, A. V., & Luber, B. (2020). Older adults benefit from more widespread brain network integration during working memory. *Neuroimage*, 218, 116959.
- Cummings, J. L., & Cole, G. (2002). Alzheimer disease. *Jama*, 287(18), 2335-2338.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory : comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2308.
- Curran, T., & Schacter, D. L. (2013). Implicit memory and perceptual brain mechanisms. In *Basic and applied memory research* (p. 221-240). Psychology Press.
- Cuthbert, B. N. (2022). Research domain criteria (RDoC) : progress and potential. *Current Directions in Psychological Science*, 31(2), 107-114.
- Dagenbach, D., & Carr, T. H. (1994). Inhibitory processes in perceptual recognition : Evidence for a center-surround attentional mechanism.
- Dalglish, T., Black, M., Johnston, D., & Bevan, A. (2020). Transdiagnostic approaches to mental health problems : Current status and future directions. *Journal of consulting and clinical psychology*, 88(3), 179.
- Davey, J., Thompson, H. E., Hallam, G., Karapanagiotidis, T., Murphy, C., De Caso, I., Krieger-Redwood, K., Bernhardt, B. C., Smallwood, J., & Jefferies, E. (2016). Exploring the role of the posterior middle temporal gyrus in semantic cognition : Integration of anterior temporal lobe with executive processes. *Neuroimage*, 137, 165-177. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.051>
- David, M. C. B., Del Giovane, M., Liu, K. Y., Gostick, B., Rowe, J. B., Oboh, I., Howard, R., & Malhotra, P. A. (2022). Cognitive and neuropsychiatric effects of noradrenergic treatment in Alzheimer's disease : systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 93(10), 1080-1090. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329136>

- De Deyne, S., Perfors, A., & Navarro, D. J. (2016). Predicting human similarity judgments with distributional models : The value of word associations, 1861-1870.
- De Deyne, S., & Storms, G. (2008). Word associations : Network and semantic properties. *Behavior research methods*, 40(1), 213-231.
- De Mauléon, A., Soto, M., Ousset, P. J., Nourhashemi, F., Lepage, B., & Vellas, B. (2019). Potentially modifiable factors associated with agitation and aggression in Alzheimer's disease : Results of the ICTUS study. *International Psychogeriatrics*, 31(10), 1509-1516.
- De Wit, L., Piai, V., Thangwaritorn, P., Johnson, B., O'Shea, D., Amofa, P., Marsiske, M., Kessels, R. P., Schaefer, N., & Smith, G. (2021). Repetition priming in individuals with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia : a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 1-19.
- Deeks, J. J., Wisniewski, S., & Davenport, C. (2013). Guide to the contents of a Cochrane Diagnostic Test Accuracy Protocol. In : Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0. 0*. The Cochrane Collaboration, 2013. Available from srdta.cochrane.org.
- Defrancesco, M., Marksteiner, J., Kemmler, G., Fleischhacker, W. W., Blasko, I., & Deisenhammer, E. A. (2017). Severity of Depression Impacts Imminent Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 59(4), 1439-1448. <https://doi.org/10.3233/JAD-161135>
- Dehaene, S., & Naccache, L. (2001). Towards a cognitive neuroscience of consciousness : basic evidence and a workspace framework. *Cognition*, 79(1), 1-37.
- Del Maschio, N., Fedeli, D., Garofalo, G., & Buccino, G. (2021). Evidence for the concreteness of abstract language : a meta-analysis of neuroimaging studies. *Brain Sciences*, 12(1), 32.
- Dell, G. S., & O'Seaghdha, P. G. (1994). *Inhibition in interactive activation models of linguistic selection and sequencing*. Academic Press.
- Denny, K. (2009). Handedness and depression : evidence from a large population survey. *Laterality : Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 14(3), 246-255.
- Derouesné, C. (1996). Dépressions et démences. *Les dépressions du sujet âgé*. Paris : Masson, 31-9.
- Devanand, D. P., Jacobs, D. M., Tang, M.-X., Del Castillo-Castaneda, C., Sano, M., Marder, K., Bell, K., Bylsma, F. W., Brandt, J., & Albert, M. (1997).

- The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Archives of general psychiatry*, 54(3), 257-263.
- Di Costanzo, A., Paris, D., Melck, D., Angiolillo, A., Corso, G., Maniscalco, M., & Motta, A. (2020). Blood biomarkers indicate that the preclinical stages of Alzheimer's disease present overlapping molecular features. *Scientific Reports*, 10(1), 15612.
- Di Iulio, F., Palmer, K., Blundo, C., Casini, A. R., Gianni, W., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2010). Occurrence of neuropsychiatric symptoms and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes. *International Psychogeriatrics*, 22(4), 629-640.
- Diaz, M. T., Zhang, H., Cosgrove, A. L., Gertel, V. H., Troutman, S. B. W., & Karimi, H. (2022). Neural sensitivity to semantic neighbors is stable across the adult lifespan. *Neuropsychologia*, 171, 108237. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2022.108237>
- Dillon, C., Tartaglini, M. F., Stefani, D., Salgado, P., Taragano, F. E., & Allegri, R. F. (2014). Geriatric depression and its relation with cognitive impairment and dementia. *Arch Gerontol Geriatr*, 59(2), 450-6. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.04.006>
- Ding, O. J., & Kennedy, G. J. (2021). Understanding Vulnerability to Late-Life Suicide. *Current Psychiatry Reports*, 23(9), 58. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01268-2>
- D'Onofrio, G., Sancarolo, D., Raciti, M., Burke, M., Teare, A., Kovacic, T., Cortis, K., Murphy, K., Barrett, E., Whelan, S., Dolan, A., Russo, A., Ricciardi, F., Pegman, G., Presutti, V., Messervey, T., Cavallo, F., Giuliani, F., Bleaden, A., ... Greco, A. (2019). MARIO Project : Validation and Evidence of Service Robots for Older People with Dementia. *J Alzheimers Dis*, 68(4), 1587-1601. <https://doi.org/10.3233/jad-181165>
- Donovan, N. J., Locascio, J. J., Marshall, G. A., Gatchel, J., Hanseeuw, B. J., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Study, H. A. B. (2018). Longitudinal association of amyloid beta and anxious-depressive symptoms in cognitively normal older adults. *American Journal of Psychiatry*, 175(6), 530-537.
- Duarte, L. R. (2004). *Analyse de la mémoire sémantique dans le vieillissement normal et dans la maladie d'Alzheimer : mise à l'épreuve du modèle de la structure conceptuelle (Devlin et al., et Tyler et al., 1997-2002) [thèse de doct., Montpellier 3]*.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., & Jicha, G.

- (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease : revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734-746.
- Dubossarsky, H., Weinshall, D., & Grossman, E. (2017). Outta control : Laws of semantic change and inherent biases in word representation models, 1136-1145.
- Duff, M. C., Covington, N. V., Hilverman, C., & Cohen, N. J. (2019). Semantic Memory and the Hippocampus : Revisiting, Reaffirming, and Extending the Reach of Their Critical Relationship. *Front Hum Neurosci*, 13, 471. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00471>
- Duffy, S. A., Morris, R. K., & Rayner, K. (1988). Lexical ambiguity and fixation times in reading. *Journal of memory and language*, 27(4), 429-446.
- Duveau, C., & Hermans, L. (2024). *Cohorte belge santé et bien-être (BELHEALTH) : Bulletin n°5*.
- Eaton, W. W., Muntaner, C., Smith, C., Tien, A., Ybarra, M., & Maruish, M. E. (2004). Center for epidemiologic studies depression scale : Review and revision. *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment*, p363-p377.
- Elderkin-Thompson, V., Mintz, J., Haroon, E., Lavretsky, H., & Kumar, A. (2006). Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Arch Clin Neuropsychol*, 21(7), 669-76. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.05.011>
- Elderkin-Thompson, V., Moody, T., Knowlton, B., Hellemann, G., & Kumar, A. (2011). Explicit and implicit memory in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19(4), 249-55. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181e89a5b>
- Epelbaum, S., Genthon, R., Cavedo, E., Habert, M. O., Lamari, F., Gagliardi, G., Lista, S., Teichmann, M., Bakardjian, H., & Hampel, H. (2017). Preclinical Alzheimer's disease : a systematic review of the cohorts underlying the concept. *Alzheimer's & Dementia*, 13(4), 454-467.
- Epskamp, S., Borsboom, D., & Fried, E. I. (2018). Estimating psychological networks and their accuracy : A tutorial paper. *Behavior research methods*, 50, 195-212.
- Estes, Z., Golonka, S., & Jones, L. L. (2011). Thematic thinking : The apprehension and consequences of thematic relations. In *Psychology of learning and motivation* (p. 249-294, T. 54). Elsevier.
- Eustache, F., Viard, A., & Desgranges, B. (2016). The MNESIS model : Memory systems and processes, identity and future thinking. *Neuropsychologia*, 87,

- 96-109. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.006>
- Eyler, L. T., Sherzai, A., Kaup, A. R., & Jeste, D. V. (2011). A review of functional brain imaging correlates of successful cognitive aging. *Biological psychiatry*, 70(2), 115-122.
- Fabre, L., & Lemaire, P. (2005). Age-related differences in automatic stimulus-response associations : Insights from young and older adults' parity judgments. *Psychonomic Bulletin & Review*, 12(6), 1100-1105. <https://doi.org/10.3758/BF03206450>
- Fazekas, F., Ropele, S., Enzinger, C., Gorani, F., Seewann, A., Petrovic, K., & Schmidt, R. (2005). MTI of white matter hyperintensities. *Brain*, 128(12), 2926-2932.
- Feng, C., Wang, H., Lu, N., Chen, T., He, H., Lu, Y., & Tu, X. M. (2014). Log-transformation and its implications for data analysis. *Shanghai Arch Psychiatry*, 26(2), 105-9. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2014.02.009>
- Ferrand, L. (2001). Normes d'associations verbales pour 260 mots « abstraits ». *L'année psychologique*, 101(4), 683-721. <https://doi.org/10.3406/psy.2001.29575>
- Ferrand, L., Méot, A., Spinelli, E., New, B., Pallier, C., Bonin, P., Dufau, S., Mathôt, S., & Grainger, J. (2018). MEGALEX : A megastudy of visual and auditory word recognition. *Behavior research methods*, 50, 1285-1307.
- Ferrand, L., & New, B. (2003). Semantic and associative priming in the mental lexicon. *Mental lexicon : Some words to talk about words*, 25-43.
- Fischler, I. (1977). Semantic facilitation without association in a lexical decision task. *Memory & cognition*, 5, 335-339.
- Fodor, J. A. (1983). *The modularity of mind*. MIT press.
- Fogel, B. S., & Fretwell, M. (1985). Reclassification of depression in the medically ill elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*.
- Folstein, M. F. (2001). *MMSE : Mini-mental State Examination : User's Guide*. PAR.
- 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.
- Forster, K. I. (1981). Priming and the effects of sentence and lexical contexts on naming time : Evidence for autonomous lexical processing. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 33(4), 465-495.
- Forster, K. I., & Bednall, E. S. (1976). Terminating and exhaustive search in lexical access. *Memory & cognition*, 4, 53-61.

- Forster, K. I., & Chambers, S. M. (1973). Lexical access and naming time. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12(6), 627-635.
- Foster, P. S., Yung, R. C., Branch, K. K., Stringer, K., Ferguson, B. J., Sullivan, W., & Drago, V. (2011). Increased spreading activation in depression. *Brain Cogn*, 77(2), 265-70. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.08.001>
- Foygel, R., & Drton, M. (2010). Extended Bayesian information criteria for Gaussian graphical models. *Advances in neural information processing systems*, 23.
- Fried, E. I., Flake, J. K., & Robinaugh, D. J. (2022). Revisiting the theoretical and methodological foundations of depression measurement. *Nature Reviews Psychology*, 1(6), 358-368.
- Fried, E. I., & Nesse, R. M. (2015). Depression is not a consistent syndrome : An investigation of unique symptom patterns in the STAR* D study. *Journal of affective disorders*, 172, 96-102.
- Friedman, J., Hastie, T., Tibshirani, R., & Tibshirani, M. R. (2015). Package ‘glasso’.
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions : a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology : General*, 133(1), 101.
- Frisoni, G., Rozzini, L., Gozzetti, A., Binetti, G., Zanetti, O., Bianchetti, A., Trabucchi, M., & Cummings, J. (1999). Behavioral syndromes in Alzheimer’s disease : description and correlates. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 10(2), 130-138.
- Fuller, J. T., Choudhury, T. K., Lowe, D. A., Balsis, S., & Initiative, A. D. N. (2020). Hallucinations and delusions signal Alzheimer’s associated cognitive dysfunction more strongly compared to other neuropsychiatric symptoms. *The Journals of Gerontology : Series B*, 75(9), 1894-1904.
- Gabrieli, J. D., Poldrack, R. A., & Desmond, J. E. (1998). The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(3), 906-913.
- Gallo, J. J., Rabins, P. V., Lyketsos, C. G., Tien, A. Y., & Anthony, J. C. (1997). Depression without sadness : functional outcomes of nondysphoric depression in later life. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(5), 570-578.
- Gamboz, N., Russo, R., & Fox, E. (2000). Target selection difficulty, negative priming, and aging. *Psychology and aging*, 15(3), 542.
- Gardette, J. (2023). *Spécialisation fonctionnelle du lobe temporal interne et de l’hippocampe : approche représentationnelle* [thèse de doct., Université Grenoble Alpes].
- Gayraud, F., Loureiro, I. S., Frouin, C., Collette, C., Lefebvre, L., & Barkat-Defradas, M. (2019). Lexical deterioration in Alzheimer’s disease.

- Gehan, E. A. (1965). A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika*, 52(1), 203-224.
- Gennari, S. P., MacDonald, M. C., Postle, B. R., & Seidenberg, M. S. (2007). Context-dependent interpretation of words : Evidence for interactive neural processes. *Neuroimage*, 35(3), 1278-1286.
- Gertel, V. H., Karimi, H., Dennis, N. A., Neely, K. A., & Diaz, M. T. (2020). Lexical frequency affects functional activation and accuracy in picture naming among older and younger adults. *Psychology and aging*, 35(4), 536.
- Giffard, B., Desgranges, B., & Eustache, F. (2001). Le vieillissement de la mémoire : vieillissement normal et pathologique. *Gérontologie et société*, 24 / 97(2), 33-47. <https://doi.org/10.3917/gs.097.0033>
- Giffard, B., Desgranges, B., Nore-Mary, F., Lalevée, C., Beaunieux, H., de La Sayette, V., Pasquier, F., & Eustache, F. (2002). The dynamic time course of semantic memory impairment in Alzheimer's disease : clues from hyperpriming and hypoprimer effects. *Brain*, 125(9), 2044-2057.
- Giffard, B., Desgranges, B., Nore-Mary, F., Lalevée, C., de la Sayette, V., Pasquier, F., & Eustache, F. (2001). The nature of semantic memory deficits in Alzheimer's disease : new insights from hyperpriming effects. *Brain*, 124(8), 1522-1532.
- Gilardone, G., Longo, C., & Papagno, C. (2024). The role of working memory and short-term memory in sentence comprehension : A systematic review and meta-analysis in probable Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, 34(2), 530-547.
- Glaser, Y. G., Martin, R. C., Van Dyke, J. A., Hamilton, A. C., & Tan, Y. (2013). Neural basis of semantic and syntactic interference in sentence comprehension. *Brain and Language*, 126(3), 314-326. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.06.006>
- Gold, B. T., & Buckner, R. L. (2002). Common prefrontal regions coactivate with dissociable posterior regions during controlled semantic and phonological tasks. *Neuron*, 35(4), 803-812. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00800-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00800-0)
- Golden, C. J., & Freshwater, S. M. (1978). Stroop color and word test.
- Gollan, T. H., & Goldrick, M. (2019). Aging deficits in naturalistic speech production and monitoring revealed through reading aloud. *Psychology and aging*, 34(1), 25.
- Grahek, I., Shenhav, A., Musslick, S., Krebs, R. M., & Koster, E. H. W. (2019). Motivation and cognitive control in depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 102, 371-381. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.011>

- Grossberg, S., & Schmajuk, N. A. (1987). Neural dynamics of attentionally modulated Pavlovian conditioning : Conditioned reinforcement, inhibition, and opponent processing. *Psychobiology*, 15(3), 195-240.
- Grossman, M., Peelle, J. E., Smith, E. E., McMillan, C. T., Cook, P., Powers, J., Dreyfuss, M., Bonner, M. F., Richmond, L., & Boller, A. (2013). Category-specific semantic memory : converging evidence from bold fMRI and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 68, 263-274.
- Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2018). Executive Functions in Alzheimer Disease : A Systematic Review. *Front Aging Neurosci*, 10, 437. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00437>
- Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2019). Executive functions in Alzheimer disease : A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 437.
- Gunning-Dixon, F. M., Murphy, C. F., Alexopoulos, G. S., Majcher-Tascio, M., & Young, R. C. (s. d.). *Executive dysfunction in elderly bipolar manic patients*.
- Gunther, H., & Greese, B. (1985). Lexical hermits and the pronunciation of visually presented words. *Forschungsberichte-Institut für Phonetik und Sprachliche Kommunikation der Universität München*, 21, 25-52.
- Günther, F., Rinaldi, L., & Marelli, M. (2019). Vector-space models of semantic representation from a cognitive perspective : A discussion of common misconceptions. *Perspectives on Psychological Science*, 14(6), 1006-1033.
- Guo, L.-H., Alexopoulos, P., Eisele, T., Wagenpfeil, S., Kurz, A., & Perneczky, R. (2013). The National Institute on Aging-Alzheimer's Association research criteria for mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease : predicting the outcome. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 263, 325-333.
- Hallikainen, I., Koivisto, A. M., & Välimäki, T. (2018). The influence of the individual neuropsychiatric symptoms of people with Alzheimer disease on family caregiver distress—a longitudinal ALSOVA study. *International journal of geriatric psychiatry*, 33(9), 1207-1212.
- Hamilton, M. (1986). The Hamilton rating scale for depression. In *Assessment of depression* (p. 143-152). Springer.
- Hamilton, W. L., Leskovec, J., & Jurafsky, D. (2016). Diachronic word embeddings reveal statistical laws of semantic change. *arXiv preprint arXiv :1605.09096*.
- Hammen, C. (1997). *Depression* (C. R. Brewin, Éd.). Psychology Press Ltd.

- Harris, C. R., Millman, K. J., Van Der Walt, S. J., Gommers, R., Virtanen, P., Cournapeau, D., Wieser, E., Taylor, J., Berg, S., & Smith, N. J. (2020). Array programming with NumPy. *Nature*, 585(7825), 357-362.
- Harris, Z. S. (1954). Distributional structure. *Word*, 10(2), 146-162.
- Hartman, D. E. (2009). Wechsler Adult Intelligence Scale IV (WAIS IV) : return of the gold standard. *Applied neuropsychology*, 16(1), 85-87.
- Harvey, A. G., Watkins, E., & Mansell, W. (2004). *Cognitive behavioural processes across psychological disorders : A transdiagnostic approach to research and treatment*. Oxford University Press, USA.
- Harville, D. A. (1977). Maximum likelihood approaches to variance component estimation and to related problems. *Journal of the American statistical Association*, 72(358), 320-338.
- Hascher, L., & Zacks, R. (1988). Working memory, comprehension and aging : a review and a new review. *The psychology of learning and motivation*, 22, 193-225.
- Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K., & Charney, D. S. (2004). Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(10), 1765-1781.
- Hausmann, R., Werner, A., Gruschwitz, A., Osterrath, A., Lange, J., Donix, K. L., Linn, J., & Donix, M. (2017). Precuneus structure changes in amnesic mild cognitive impairment. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 32(1), 22-26.
- Henry, J., & Crawford, J. R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in depression. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27(1), 78-101. <https://doi.org/10.1080/138033990513654>
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 18(2), 284-95. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.2.284>
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type : a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42(9), 1212-22. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001>
- Herrera-Guzmán, I., Herrera-Abarca, J. E., Gudayol-Ferré, E., Herrera-Guzmán, D., Gómez-Carbajal, L., Peña-Olvira, M., Villuendas-González, E., & Joan, G.-O. (2010). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry research*, 177(3), 323-329.

- Higby, E., Cahana-Amitay, D., Vogel-Eyny, A., Spiro 3rd, A., Albert, M. L., & Obler, L. K. (2019). The Role of Executive Functions in Object-and Action-Naming among Older Adults. *Experimental Aging Research*, 45(4), 306-330.
- Hilton, J. M., Gonzalez, C. A., Saleh, M., Maitoza, R., & Anngela-Cole, L. (2012). Perceptions of successful aging among older Latinos, in cross-cultural context. *Journal of cross-cultural gerontology*, 27, 183-199.
- Hird, E., Slanina-Davies, A., Lewis, G., Hamer, M., & Roiser, J. P. (2023). From movement to motivation : A proposed framework to understand the antidepressant effect of exercise.
- 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.
- Hodgson, V. J., Ralph, M. A. L., & Jackson, R. L. (2024). Disentangling the neural correlates of semantic and domain-general control : The roles of stimulus domain and task process. *Imaging Neuroscience*, 2, 1-21.
- Hoffman, P. (2018). An individual differences approach to semantic cognition : Divergent effects of age on representation, retrieval and selection. *Sci Rep*, 8(1), 8145. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26569-0>
- Hoffman, P., & MacPherson, S. E. (2022). What determines cognitive estimation ability? Changing contributions of semantic and executive domains as a function of age. *Journal of Neuropsychology*, 16(3), 481-497.
- Hoffman, P., McClelland, J. L., & Lambon Ralph, M. A. (2018). Concepts, control, and context : A connectionist account of normal and disordered semantic cognition. *Psychological review*, 125(3), 293.
- Hoffman, P., & Morcom, A. M. (2018). Age-related changes in the neural networks supporting semantic cognition : A meta-analysis of 47 functional neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 84, 134-150.
- Hogaboam, T. W., & Perfetti, C. A. (1975). Lexical ambiguity and sentence comprehension. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 14(3), 265-274.
- Hogge, M., Salmon, E., & Collette, F. (2008). Interference and negative priming in normal aging and in mild Alzheimer's disease. *Psychologica Belgica*, 48(1), 1-23.
- Hohenstein, S., Laubrock, J., & Kliegl, R. (2010). Semantic preview benefit in eye movements during reading : A parafoveal fast-priming study. *Journal of Experimental Psychology : Learning, memory, and cognition*, 36(5), 1150.

- Holderbaum, C. S., Sbicigo, J. B., Buchweitz, A., & de Salles, J. F. (2019). A systematic review of brain imaging studies of semantic priming. *INTERAÇÃO EM PSICOLOGIA (ONLINE)*.
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian journal of statistics*, 65-70.
- Homayouni, R., Canada, K. L., Saifullah, S., Foster, D., Thill, C., Raz, N., Daugherty, A. M., & Ofen, N. (2023). Age-related differences in hippocampal subfield volumes across the human lifespan : A meta-analysis. *Hippocampus*, 33(12), 1292-1315.
- Hotelling, H. (1960). *Contributions to probability and statistics : essays in honor of Harold Hotelling*. Stanford University Press.
- Howard, D., Nickels, L., Coltheart, M., & Cole-Virtue, J. (2006). Cumulative semantic inhibition in picture naming : experimental and computational studies. *Cognition*, 100(3), 464-482. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cognition.2005.02.006](https://doi.org/10.1016/j.cognition.2005.02.006)
- Hu, X., Meiberth, D., Newport, B., Jessen, F., & Initiative, A. D. N. (2015). Anatomical correlates of the neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 12(3), 266-277.
- Humphreys, G. F., & Lambon Ralph, M. A. (2017). Mapping domain-selective and counterpointed domain-general higher cognitive functions in the lateral parietal cortex : evidence from fMRI comparisons of difficulty-varying semantic versus visuo-spatial tasks, and functional connectivity analyses. *Cerebral Cortex*, 27(8), 4199-4212.
- Huntsman, L. A., & Lima, S. D. (2002). Orthographic neighbors and visual word recognition. *Journal of Psycholinguistic Research*, 31, 289-306.
- Hutchison, K. A., Balota, D. A., Neely, J. H., Cortese, M. J., Cohen-Shikora, E. R., Tse, C. S., Yap, M. J., Bengson, J. J., Niemeyer, D., & Buchanan, E. (2013). The semantic priming project. *Behav Res Methods*, 45(4), 1099-114. <https://doi.org/10.3758/s13428-012-0304-z>
- Hutchison, K. A. (2003). Is semantic priming due to association strength or feature overlap? A microanalytic review. *Psychonomic Bulletin & Review*, 10, 785-813.
- Ihle, A., Hering, A., Mahy, C. E., Bisiacchi, P. S., & Kliegel, M. (2013). Adult age differences, response management, and cue focality in event-based prospective memory : a meta-analysis on the role of task order specificity. *Psychology and aging*, 28(3), 714.

- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC) : toward a new classification framework for research on mental disorders.
- Iravani, B., Abdollahi, E., Eslamdoust-Siahestalkhi, F., & Soleimani, R. (2022). Neuropsychiatric symptoms of alzheimer's disease and caregiver burden. *Frontiers in neurology*, 13, 877143.
- Islam, T. U., & Abbas, E. (2022). Validity of ANOVA under Non-normality & Heterogeneity.
- Jack Jr., C. R., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E., & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease : Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 20(8), 5143-5169. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/alz.13859>
- Jackson, A. F., & Bolger, D. J. (2014). Using a high-dimensional graph of semantic space to model relationships among words. *Frontiers in Psychology*, 5, 80431.
- Janczyk, M., & Pfister, R. (2023). Repeated-Measures Analysis of Variance (ANOVA). In *Understanding Inferential Statistics : From A for Significance Test to Z for Confidence Interval* (p. 145-155). Springer.
- Janelidze, S., Mattsson, N., Palmqvist, S., Smith, R., Beach, T. G., Serrano, G. E., Chai, X., Proctor, N. K., Eichenlaub, U., & Zetterberg, H. (2020). Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease : relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nature medicine*, 26(3), 379-386.
- Jason, O., Katz, I., Meyers, B., Schneider, L., & Lebowitz, B. (2002). Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease : rationale and background. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10(2), 129-141.
- Jastrzembski, J. E. (1981). Multiple meanings, number of related meanings, frequency of occurrence, and the lexicon. *Cognitive Psychology*, 13(2), 278-305.
- Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2006). Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia : a case-series comparison. *Brain*, 129(8), 2132-2147.
- Jefferies, E., Patterson, K., Jones, R. W., & Lambon Ralph, M. A. (2009). Comprehension of concrete and abstract words in semantic dementia. *Neuropsychology*, 23(4), 492.
- Jolliffe, I. T. (2002). *Principal component analysis for special types of data*. Springer.

- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression : Relation to cognitive inhibition. *Cognition and Emotion*, 24(2), 281-298.
- Jorm, A. F. (2001). History of depression as a risk factor for dementia : an updated review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(6), 776-781.
- Jorm, A. F. (2000). Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? *Gerontology*, 46(4), 219-227.
- Joubert, S., Gardy, L., Didic, M., Rouleau, I., & Barbeau, E. J. (2020). A Meta-Analysis of Semantic Memory in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychol Rev.* <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09453-5>
- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., Lacombe, J., Goldstein, R., Chayer, C., & 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.
- Joyal, M., Groleau, C., Bouchard, C., Wilson, M. A., & Fecteau, S. (2020). Semantic Processing in Healthy Aging and Alzheimer's Disease : A Systematic Review of the N400 Differences. *Brain Sci*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/brainsci10110770>
- Joyce, K. M., Thompson, K., Good, K. P., Tibbo, P. G., O'Leary, M. E., Perrot, T. S., Hudson, A., & Stewart, S. H. (2021). The impact of depressed mood and coping motives on cannabis use quantity across the menstrual cycle in those with and without pre□ menstrual dysphoric disorder. *Addiction*, 116(10), 2746-2758.
- Kabacoff, R. I., Segal, D. L., Hersen, M., & Van Hasselt, V. B. (1997). Psychometric properties and diagnostic utility of the Beck Anxiety Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory with older adult psychiatric outpatients. *Journal of anxiety disorders*, 11(1), 33-47.
- Kabeshita, Y., Adachi, H., Matsushita, M., Kanemoto, H., Sato, S., Suzuki, Y., Yoshiyama, K., Shimomura, T., Yoshida, T., & Shimizu, H. (2017). Sleep disturbances are key symptoms of very early stage Alzheimer disease with behavioral and psychological symptoms : a Japan multi□ center cross□ sectional study (J□ BIRD). *International journal of geriatric psychiatry*, 32(2), 222-230.
- Kaiser, N. C., Liang, L.-J., Melrose, R. J., Wilkins, S. S., Sultzer, D. L., & Mendez, M. F. (2014). Differences in anxiety among patients with early-versus late-onset Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 26(1), 73-80.

- Kavé, G., & Halamish, V. (2015). Doubly blessed : older adults know more vocabulary and know better what they know. *Psychology and aging*, 30(1), 68.
- Kellas, G., Ferraro, F. R., & Simpson, G. B. (1988). Lexical ambiguity and the timecourse of attentional allocation in word recognition. *Journal of experimental psychology : Human perception and performance*, 14(4), 601.
- Kenett, Y. N., Levi, E., Anaki, D., & Faust, M. (2017). The semantic distance task : Quantifying semantic distance with semantic network path length. *Journal of Experimental Psychology : Learning, memory, and cognition*, 43(9), 1470.
- Keppel, G., & Postman, L. J. (1970). *Norms of word association*. Academic Press.
- Kertzman, S. G., Treves, I. A., Treves, T. A., Vainder, M., & Korczyn, A. D. (2002). Hamilton depression scale in dementia. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 6(2), 91-94.
- Kessing, L. V. (2008). Severity of depressive episodes during the course of depressive disorder. *The British journal of psychiatry*, 192(4), 290-293.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593-602.
- Kida, J., Nemoto, K., Ikejima, C., Bun, S., Kakuma, T., Mizukami, K., & Asada, T. (2016). Impact of Depressive Symptoms on Conversion from Mild Cognitive Impairment Subtypes to Alzheimer's Disease : A Community-Based Longitudinal Study. *J Alzheimers Dis*, 51(2), 405-15. <https://doi.org/10.3233/JAD-150603>
- Kim, H., & Lee, K. J. (2014). Serum homocysteine levels are correlated with behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 1887-1896.
- Kinderman, P. (2005). A psychological model of mental disorder. *Harvard review of psychiatry*, 13(4), 206-217.
- Kivisaari, S. L., Probst, A., & Taylor, K. I. (2020). The Perirhinal, Entorhinal, and Parahippocampal Cortices and Hippocampus : An Overview of Functional Anatomy and Protocol for Their Segmentation in MR Images. In S. Ulmer & O. Jansen (Ed.), *fMRI : Basics and Clinical Applications* (p. 355-383). Springer International Publishing.
- Klojcnik, M., Kavcic, V., & Bakracevic Vukman, K. (2017). Relationship of Depression With Executive Functions and Visuospatial Memory in Elderly. *Int J Aging Hum Dev*, 85(4), 490-503. <https://doi.org/10.1177/0091415017712186>

- Knief, U., & Forstmeier, W. (2021). Violating the normality assumption may be the lesser of two evils. *Behavior research methods*, 53(6), 2576-2590. <https://doi.org/10.3758/s13428-021-01587-5>
- Knowles, K. A., & Olatunji, B. O. (2020). Specificity of trait anxiety in anxiety and depression : Meta-analysis of the State-Trait Anxiety Inventory. *Clinical psychology review*, 82, 101928.
- Korkki, S. M., Richter, F. R., & Simons, J. S. (2021). Hippocampal–cortical encoding activity predicts the precision of episodic memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 33(11), 2328-2341.
- Kotov, R., Krueger, R. F., Watson, D., Achenbach, T. M., Althoff, R. R., Bagby, R. M., Brown, T. A., Carpenter, W. T., Caspi, A., & Clark, L. A. (2017). The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP) : A dimensional alternative to traditional nosologies. *Journal of abnormal psychology*, 126(4), 454.
- Kotz, S. A., Cappa, S. F., von Cramon, D. Y., & Friederici, A. D. (2002). Modulation of the lexical–semantic network by auditory semantic priming : An event-related functional MRI study. *Neuroimage*, 17(4), 1761-1772.
- Kousaie, S., & Taler, V. (2024). An event-related potential investigation of the influence of bilingualism on disambiguating homonyms in older adults. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale*.
- Kraemer, H. C., Taylor, J. L., Tinklenberg, J. R., & Yesavage, J. A. (1998). The stages of Alzheimer's disease : a reappraisal. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 9(6), 299-308.
- Krethlow, G., Fargier, R., & Laganaro, M. (2020). Age-specific effects of lexical–semantic networks on word production. *Cognitive science*, 44(11), e12915.
- Krishnamoorthy, Y., Rajaa, S., & Rehman, T. (2020). Diagnostic accuracy of various forms of geriatric depression scale for screening of depression among older adults : Systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 87, 104002.
- Krolak-Salmon, P., & Thomas-Antérion, C. (2010). Fonctions exécutives, attention et mémoire de travail au cours du vieillissement. *Revue de neuropsychologie*, (5), 3-6.
- Kruskal, W. H., & Wallis, W. A. (1952). Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American statistical Association*, 47(260), 583-621.
- Kudoh, C., Arita, R., Honda, M., Kishi, T., Komatsu, Y., Asou, H., & Mimura, M. (2016). Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine,

- on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease : 2 years of observation. *Psychogeriatrics*, 16(2), 85-92.
- Kumar, A. A. (2021). Semantic memory : A review of methods, models, and current challenges. *Psychonomic Bulletin & Review*, 28, 40-80.
- Kumar, A. A., Balota, D. A., & Steyvers, M. (2019). Distant Concept Connectivity in Network-Based and Spatial Word Representations, 1348-1354.
- Kuznetsova, A., Brockhoff, P. B., & Christensen, R. H. B. (2015). Package 'lmer-test'. *R package version*, 2(0), 734.
- Kwak, Y. T., Yang, Y., Pyo, S. J., & Koo, M.-S. (2014). Clinical characteristics according to depression screening tools in patients with Alzheimer's disease : View from self, caregiver-reported and drug-intervention pattern. *Geriatrics & gerontology international*, 14(3), 660-666.
- Labalestra, M. (2018). *Les troubles formels de la pensée et de la mémoire sémantique : modèle de vulnérabilité au trouble bipolaire* [thèse de doct., Universités de Mons et de Reims Champagne Ardenne].
- Lacreuse, A., Raz, N., Schmidtke, D., Hopkins, W. D., & Herndon, J. G. (2020). Age-related decline in executive function as a hallmark of cognitive ageing in primates : an overview of cognitive and neurobiological studies. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 375(1811), 20190618.
- Laditka, S. B., Corwin, S. J., Laditka, J. N., Liu, R., Tseng, W., Wu, B., Beard, R. L., Sharkey, J. R., & Ivey, S. L. (2009). Attitudes about aging well among a diverse group of older Americans : Implications for promoting cognitive health. *The Gerontologist*, 49, S30-S39.
- Laganà, V., Bruno, F., Altomari, N., Bruni, G., Smirne, N., Curcio, S., Mirabelli, M., Colao, R., Puccio, G., & Frangipane, F. (2022). Neuropsychiatric or behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) : focus on prevalence and natural history in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Frontiers in neurology*, 13, 832199.
- Laird, N. M., & Ware, J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, 963-974.
- Laisney, M., Giffard, B., Belliard, S., de la Sayette, V., Desgranges, B., & Eustache, F. (2011). When the zebra loses its stripes : Semantic priming in early Alzheimer's disease and semantic dementia. *Cortex*, 47(1), 35-46. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.001>
- Laisney, M., Desgranges, B., Eustache, F., & Giffard, B. (2010). L'altération du réseau lexico-sémantique dans la maladie d'Alzheimer et la démence sémantique à travers le prisme des effets d'amorçage sémantique. *Revue de neuropsychologie*, (1), 46-54.

- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science : a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol*, 4, 863. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00863>
- Lamar, M., Charlton, R., Zhang, A., & Kumar, A. (2012). Differential associations between types of verbal memory and prefrontal brain structure in healthy aging and late life depression. *Neuropsychologia*, 50(8), 1823-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.007>
- Lancôt, K. L., Ismail, Z., Bawa, K. K., Cummings, J. L., Husain, M., Mortby, M. E., & Robert, P. (2023). Distinguishing apathy from depression : A review differentiating the behavioral, neuroanatomic, and treatment-related aspects of apathy from depression in neurocognitive disorders. *International journal of geriatric psychiatry*, 38(2), e5882.
- Landauer, T. K., & Dumais, S. T. (1997). A solution to Plato's problem : The latent semantic analysis theory of acquisition, induction, and representation of knowledge. *Psychological review*, 104(2), 211.
- Landauer, T. K., Foltz, P. W., & Laham, D. (1998). An introduction to latent semantic analysis. *Discourse processes*, 25(2), 259-284.
- Landes, A. M., Sperry, S. D., & Strauss, M. E. (2005). Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 17(3), 342-349.
- Lang, T. A., & Altman, D. G. (2015). Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals : the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. *International journal of nursing studies*, 52(1), 5-9.
- Lange, R. T., Hopp, G. A., & Kang, N. (2004). Psychometric properties and factor structure of the Neuropsychiatric Inventory Nursing Home version in an elderly neuropsychiatric population. *International journal of geriatric psychiatry*, 19(5), 440-448.
- Langenberg, B., Janczyk, M., Koob, V., Kliegl, R., & Mayer, A. (2023). A tutorial on using the paired t test for power calculations in repeated measures ANOVA with interactions. *Behavior research methods*, 55(5), 2467-2484. <https://doi.org/10.3758/s13428-022-01902-8>
- Laver, G. D., & Burke, D. M. (1993). Why do semantic priming effects increase in old age? A meta-analysis. *Psychology and aging*, 8(1), 34.
- Laxon, V. J., Coltheart, V., & Keating, C. (1988). Children find friendly words friendly too : Words with many orthographic neighbours are easier to read and spell. *British Journal of Educational Psychology*, 58(1), 103-119.

- Lee, J. S., Kang, W., Kang, Y., Kim, A., Han, K.-M., Tae, W.-S., & Ham, B.-J. (2021). Alterations in the occipital cortex of drug-naïve adults with major depressive disorder : A surface-based analysis of surface area and cortical thickness. *Psychiatry Investigation*, 18(10), 1025.
- Lee, R. S., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*, 140(2), 113-24. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.023>
- Lehrner, J., Moser, D., Klug, S., Gleiss, A., Auff, E., Pirker, W., & Pusswald, G. (2014). Subjective memory complaints, depressive symptoms and cognition in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*, 21(10), 1276-84, e77. <https://doi.org/10.1111/ene.12470>
- Lenth, R. (2022). emmeans : Estimated marginal means, aka least-squares means. R package version 1.7. 2.
- Lenth, R., & Lenth, M. R. (2018). Package 'lsmeans'. *The American Statistician*, 34(4), 216-221.
- Lenze, E. J., Mulsant, B. H., Shear, M. K., Alexopoulos, G. S., Frank, E., & Reynolds, C. F. (2001). Comorbidity of depression and anxiety disorders in later life. *Depression and Anxiety*, 14(2), 86-93.
- Leon, A. C., & Heo, M. (2009). Sample sizes required to detect interactions between two binary fixed-effects in a mixed-effects linear regression model. *Computational Statistics & Data Analysis*, 53(3), 603-608. <https://doi.org/10.1016/j.csda.2008.06.010>
- Leung, D. K., Chan, W. C., Spector, A., & Wong, G. H. (2021). Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages : a systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*, 36(9), 1330-1344.
- Levy, O., Goldberg, Y., & Dagan, I. (2015). Improving distributional similarity with lessons learned from word embeddings. *Transactions of the association for computational linguistics*, 3, 211-225.
- Levy-Cooperman, N., Burhan, A. M., Rafi-Tari, S., Kusano, M., Ramirez, J., Caldwell, C., & Black, S. E. (2008). Frontal lobe hypoperfusion and depressive symptoms in Alzheimer disease. *J Psychiatry Neurosci*, 33(3), 218-26.
- Leyhe, T., Reynolds, C. F., Melcher, T., Linnemann, C., Kloppel, S., Blennow, K., Zetterberg, H., Dubois, B., Lista, S., & Hampel, H. (2017). A common challenge in older adults : Classification, overlap, and therapy of depres-

- sion and dementia. *Alzheimers Dement*, 13(1), 59-71. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.007>
- Leys, C., Delacre, M., Mora, Y. L., Lakens, D., & Ley, C. (2019). How to classify, detect, and manage univariate and multivariate outliers, with emphasis on pre-registration. *International Review of Social Psychology*, 32(1).
- Leys, C., Ley, C., Klein, O., Bernard, P., & Licata, L. (2013). Detecting outliers : Do not use standard deviation around the mean, use absolute deviation around the median. *Journal of experimental social psychology*, 49(4), 764-766.
- Li, M. O., Lyu, J.-h., Zhang, Y., Gao, M.-l., Li, R., Mao, P.-x., Li, W.-j., & Ma, X. (2020). Efficacy of group reminiscence therapy on cognition, depression, neuropsychiatric symptoms, and activities of daily living for patients with Alzheimer disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 33(5), 272-281.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P. C., Ioannidis, J. P., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions : explanation and elaboration. *PLoS Med*, 6(7), e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- Liew, T. M. (2020). Neuropsychiatric symptoms in cognitively normal older persons, and the association with Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00604-7>
- Liu, Y. C., Hsu, J. L., Wang, S. J., Yip, P. K., Meguro, K., & Fuh, J. L. (2017). Language background in early life may be related to neuropsychiatry symptoms in patients with Alzheimer disease. *BMC Geriatr*, 17(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0435-2>
- Liu, Y.-C., Hsu, J.-L., Wang, S.-J., Yip, P.-K., Meguro, K., & Fuh, J.-L. (2017). Language background in early life may be related to neuropsychiatry symptoms in patients with Alzheimer disease. *BMC geriatrics*, 17, 1-7.
- Livesay, K., & Burgess, C. (1998). Mediated priming in high-dimensional semantic space : No effect of direct semantic relationships or co-occurrence. *Brain and Cognition*.
- Love, J., Selker, R., Marsman, M., Jamil, T., Dropmann, D., Verhagen, J., Ly, A., Gronau, Q. F., Šmíra, M., & Epskamp, S. (2019). JASP : Graphical statistical software for common statistical designs. *Journal of Statistical Software*, 88, 1-17.
- Lucas, M. (1999). Context effects in lexical access : A meta-analysis. *Memory & cognition*, 27, 385-398.

- Lucas, M. M. (1987). Frequency effects on the processing of ambiguous words in sentence contexts. *Language and Speech*, 30(1), 25-46.
- Luce, P. A. (1986). A computational analysis of uniqueness points in auditory word recognition. *Perception & Psychophysics*, 39(3), 155-158.
- Luke, S. G. (2017). Evaluating significance in linear mixed-effects models in R. *Behavior research methods*, 49, 1494-1502.
- Lund, C. B., & Kevin. (1997). Modelling parsing constraints with high-dimensional context space. *Language and Cognitive Processes*, 12(2), 177-210.
- Lund, K., & Burgess, C. (1996). Producing high-dimensional semantic spaces from lexical co-occurrence. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 28(2), 203-208.
- Lupiáñez, J., Klein, R. M., & Bartolomeo, P. (2006). Inhibition of return : Twenty years after. *Cognitive Neuropsychology*, 23(7), 1003-1014.
- Lupker, S. J. (1984). Semantic priming without association : A second look. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 23(6), 709-733.
- Lupyan, G., Mirman, D., Hamilton, R., & Thompson-Schill, S. L. (2012). Categorization is modulated by transcranial direct current stimulation over left prefrontal cortex. *Cognition*, 124(1), 36-49.
- Lyketsos, C. G., Steinberg, M., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Steffens, D. C., & Breitner, J. C. (2000). Mental and behavioral disturbances in dementia : findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 708-714.
- MacKay, D. G. (1970). Spoonerisms : The structure of errors in the serial order of speech. *Neuropsychologia*, 8(3), 323-350.
- 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.
- Madden, D. J., Pierce, T. W., & Allen, P. A. (1993). Age-related slowing and the time course of semantic priming in visual word identification. *Psychology and aging*, 8(4), 490.
- Manard, M., Carabin, D., Jaspar, M., & Collette, F. (2014). Age-related decline in cognitive control : the role of fluid intelligence and processing speed. *BMC neuroscience*, 15, 1-16.
- Mandera, P., Keuleers, E., & Brysbaert, M. (2017). Explaining human performance in psycholinguistic tasks with models of semantic similarity based on prediction and counting : A review and empirical validation. *Journal of memory and language*, 92, 57-78.

- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *The annals of mathematical statistics*, 50-60.
- Manning, K. J., Alexopoulos, G. S., McGovern, A. R., Morimoto, S. S., Yuen, G., Kanellopoulos, T., & Gunning, F. M. (s. d.). *Executive functioning in late-life depression*.
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry research*, 38(2), 143-162.
- Martin, C., Vu, H., Kellas, G., & Metcalf, K. (1999). Strength of discourse context as a determinant of the subordinate bias effect. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 52(4), 813-839.
- Martins, C. A., & Lloyd-Jones, T. J. (2006). Preserved conceptual priming in Alzheimer's disease. *Cortex*, 42(7), 995-1004. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70205-3](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70205-3)
- Masson, M. E. J., & Freedman, L. (1985). Fluency in the identification of repeated words. 23, 276-276.
- Masson, M. E. (1995). A distributed memory model of semantic priming. *Journal of Experimental Psychology : Learning, memory, and cognition*, 21(1), 3.
- Maxwell, S. E. (1980). Pairwise multiple comparisons in repeated measures designs. *Journal of Educational Statistics*, 5(3), 269-287.
- May, C. P., Kane, M. J., & Hasher, L. (1995). Determinants of negative priming. *Psychological bulletin*, 118(1), 35.
- McAleese, K. E., Miah, M., Graham, S., Hadfield, G. M., Walker, L., Johnson, M., Colloby, S. J., Thomas, A. J., DeCarli, C., & Koss, D. (2021). Frontal white matter lesions in Alzheimer's disease are associated with both small vessel disease and AD-associated cortical pathology. *Acta neuropathologica*, 142, 937-950.
- McClelland, J. L. (1991). Stochastic interactive processes and the effect of context on perception. *Cognitive Psychology*, 23(1), 1-44.
- McClelland, J. L., Mirman, D., & Holt, L. L. (2006). Are there interactive processes in speech perception? *Trends in cognitive sciences*, 10(8), 363-369.
- McClelland, J. L., & Rumelhart, D. E. (1981). An interactive activation model of context effects in letter perception : I. An account of basic findings. *Psychological review*, 88(5), 375.
- McDermott, K. B., Petersen, S. E., Watson, J. M., & Ojemann, J. G. (2003). A procedure for identifying regions preferentially activated by attention to semantic and phonological relations using functional magnetic resonance

- imaging. *Neuropsychologia*, 41(3), 293-303. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00162-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00162-8)
- McDonough, I. M., Festini, S. B., & Wood, M. M. (2020). Risk for Alzheimer's disease : A review of long-term episodic memory encoding and retrieval fMRI studies. *Ageing Research Reviews*, 62, 101133.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-44. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>
- McKinney, W. (2010). Data structures for statistical computing in Python. 445, 51-56.
- McKinney, W. (2011). pandas : a foundational Python library for data analysis and statistics. *Python for high performance and scientific computing*, 14(9), 1-9.
- McNair, D. M., & Kahn, R. J. (1983). Self-assessment of cognitive deficits. *Assessment in geriatric psychopharmacology*, 137, 143.
- McNamara, T. P. (1992). Theories of priming : I. Associative distance and lag. *Journal of Experimental Psychology : Learning, memory, and cognition*, 18(6), 1173.
- McRae, K. (2004). Semantic memory : Some insights from feature-based connectionist attractor networks. *The psychology of learning and motivation : Advances in research and theory*, 45, 41-86.
- McRae, K., & Boisvert, S. (2019). The importance of automatic semantic relatedness priming for distributed models of word meaning, 278-283.
- McRae, K., Cree, G. S., Seidenberg, M. S., & McNorgan, C. (2005). Semantic feature production norms for a large set of living and nonliving things. *Behavior research methods*, 37(4), 547-559.
- McRae, K., De Sa, V. R., & Seidenberg, M. S. (1997). On the nature and scope of featural representations of word meaning. *Journal of Experimental Psychology : General*, 126(2), 99.
- Mendez, M. F. (2021). The relationship between anxiety and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease reports*, 5(1), 171-177.
- Merck, C., Jonin, P.-Y., Laisney, M., Vichard, H., & Belliard, S. (2014). When the zebra loses its stripes but is still in the savannah : Results from a semantic priming paradigm in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 53, 221-232.
- Meyer, D. E., & Schvaneveldt, R. W. (1971). Facilitation in recognizing pairs of words : evidence of a dependence between retrieval operations. *Journal of experimental psychology*, 90(2), 227.

- Miceli, A., Wauthia, E., Lefebvre, L., Ris, L., & Simoes Loureiro, I. (2021). Perceptual and interoceptive strength norms for 270 french words. *Frontiers in Psychology*, 12, 667271.
- Miceli, A., Wauthia, E., Ris, L., Lefebvre, L., & Simoes Loureiro, I. (2020). - Processing of thematic and taxonomic relationships in ageing and in Alzheimer's disease : Evidences from an EEG study and a semantic priming task.
- Midorikawa, H., Ekoyama, S., Tachikawa, H., Ota, M., Tamura, M., Takahashi, T., Sekine, A., Ide, M., Matsuzaki, A., & Nemoto, M. (2023). Association between behavioural and psychological symptoms of dementia and residence status in patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 23(1), 45-51.
- Miller, D. S., Robert, P., Ereshefsky, L., Adler, L., Bateman, D., Cummings, J., DeKosky, S. T., Fischer, C. E., Husain, M., & Ismail, Z. (2021). Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. *Alzheimer's & Dementia*, 17(12), 1892-1904.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 24(1), 167-202.
- Miller, J. (1991). Reaction time analysis with outlier exclusion : Bias varies with sample size. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 43(4), 907-912.
- Mirman, D., Landrigan, J. F., & Britt, A. E. (2017). Taxonomic and thematic semantic systems. *Psychol Bull*, 143(5), 499-520. <https://doi.org/10.1037/bul0000092>
- Mirman, D., & Britt, A. E. (2014). What we talk about when we talk about access deficits. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 369(1634), 20120388.
- Mitchell, A. J., Bird, V., Rizzo, M., & Meader, N. (2010). Diagnostic validity and added value of the Geriatric Depression Scale for depression in primary care : a meta-analysis of GDS30 and GDS15. *Journal of affective disorders*, 125(1), 10-17.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : the PRISMA statement. *PLoS Med*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moreaud, O., David, D., Charnallet, A., & Pellat, J. (2001). Are semantic errors actually semantic?: evidence from Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 77(2), 176-186.

- Morimoto, S. S., Gunning, F. M., Murphy, C. F., Kanellopoulos, D., Kelly, R. E., & Alexopoulos, G. S. (2011). Executive function and short-term remission of geriatric depression : the role of semantic strategy. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19(2), 115-22. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181e751c4>
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR) current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412–2412-a.
- Morris, J. C. (1994). Clinical dementia rating. *Neurology*, 44(10), 1983–1983-b.
- Morton, J. (1969). Interaction of information in word recognition. *Psychological review*, 76(2), 165.
- Moss, H. E., Abdallah, S., Fletcher, P., Bright, P., Pilgrim, L., Acres, K., & Tyler, L. K. (2005). Selecting Among Competing Alternatives : Selection and Retrieval in the Left Inferior Frontal Gyrus. *Cerebral Cortex*, 15(11), 1723-1735. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi049>
- Moss, H. E., Hare, M. L., Day, P., & Tyler, L. K. (1994). A distributed memory model of the associative boost in semantic priming. *Connection Science*, 6(4), 413-427.
- Mossaheb, N., Zehetmayer, S., Jungwirth, S., Weissgram, S., Rainer, M., Tragl, K.-H., & Fischer, P. (2012). Are specific symptoms of depression predictive of Alzheimer's dementia. *J Clin Psychiatry*, 73(7), 1009-15.
- Neely, J. H. (1977). Semantic priming and retrieval from lexical memory : Roles of inhibitionless spreading activation and limited-capacity attention. *Journal of Experimental Psychology : General*, 106(3), 226.
- Neely, J. H. (1991a). On the influence of response uncertainty and task structure on retrieval from lexical memory.
- Neely, J. H. (1991b). Semantic priming effects in visual word recognition : A selective review of current findings and theories. *Basic processes in reading : Visual word recognition*, 11(1), 264-336.
- Neely, J. H., Keefe, D. E., & Ross, K. L. (1989). Semantic priming in the lexical decision task : roles of prospective prime-generated expectancies and retrospective semantic matching. *Journal of Experimental Psychology : Learning, memory, and cognition*, 15(6), 1003.
- Neely, J. H., O'Connor, P. A., & Calabrese, G. (2010). Fast trial pacing in a lexical decision task reveals a decay of automatic semantic activation. *Acta Psychologica*, 133(2), 127-136. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2009.11.001>
- Nef, F., Philippot, P., & Verhofstadt, L. (2012). L'approche processuelle en évaluation et intervention cliniques : une approche psychologique intégrée. *Revue francophone de clinique comportementale et cognitive*, 17, 4-23.

- Neill, W. T., Valdes, L. A., & Terry, K. M. (1995). Selective attention and the inhibitory control of cognition. *Interference and inhibition in cognition*, 207-261.
- New, B., Pallier, C., Brysbaert, M., & Ferrand, L. (2004). Lexique 2 : A new French lexical database. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 36(3), 516-524.
- Nguyen, A. L., & Seal, D. W. (2014). Cross-cultural comparison of successful aging definitions between Chinese and Hmong elders in the United States. *Journal of cross-cultural gerontology*, 29, 153-171.
- Norton, J., Carrière, I., Pérès, K., Gabelle, A., Berr, C., Ritchie, K., & Ancelin, M.-L. (2019). Sex-specific depressive symptoms as markers of pre-Alzheimer dementia : findings from the Three-City cohort study. *Translational psychiatry*, 9(1), 291.
- Novick, J. M., Kan, I. P., Trueswell, J. C., & Thompson-Schill, S. L. (2009). A case for conflict across multiple domains : Memory and language impairments following damage to ventrolateral prefrontal cortex. *Cognitive Neuropsychology*, 26(6), 527-567.
- Nozari, N. (2019). The dual origin of semantic errors in access deficit : activation vs. inhibition deficit. *Cogn Neuropsychol*, 36(1), 31-53. <https://doi.org/10.1080/02643294.2019.1587397>
- Nuño, L., Gómez-Benito, J., Carmona, V. R., & Pino, O. (2021). A systematic review of executive function and information processing speed in major depression disorder. *Brain Sciences*, 11(2), 147.
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in cognitive sciences*, 16(5), 292-305.
- Ohanna, I., Golander, H., & Barak, Y. (2011). Does late onset depression predispose to dementia? A retrospective, case-controlled study. *Compr Psychiatry*, 52(6), 659-61. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.10.016>
- O'kane, G., Kensinger, E. A., & Corkin, S. (2004). Evidence for semantic learning in profound amnesia : an investigation with patient HM. *Hippocampus*, 14(4), 417-425.
- Olin, J., Schneider, L., Katz, I., Meyers, B., Alexopoulos, G. S., Breitner, J., Bruce, M., Caine, E., Cummings, J., & Devanand, D. (2002). Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10(2), 125-128.
- Olin, J. T., Schneider, L. S., Katz, I. R., Meyers, B. S., Alexopoulos, G. S., Breitner, J. C., Bruce, M. L., Caine, E. D., Cummings, J. L., & Devanand, D. P.

- (2003). Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer's disease : description and review. *Expert review of neurotherapeutics*, 3(1), 99-106.
- Oliphant, T. E. (2006). *Guide to numpy* (T. 1). Trelgol Publishing USA.
- Olney, A. M. (2011). Large-scale latent semantic analysis. *Behavior research methods*, 43(2), 414-423.
- Onifer, W., & Swinney, D. A. (1981). Accessing lexical ambiguities during sentence comprehension : Effects of frequency of meaning and contextual bias. *Memory & cognition*, 9(3), 225-236. <https://doi.org/10.3758/BF03196957>
- Onyango, I. G., Jauregui, G. V., Čarná, M., Bennett Jr, J. P., & Stokin, G. B. (2021). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Biomedicines*, 9(5), 524.
- Oquendo, B., Zolnowski-Kolp, V., & Belmin, J. (2024). Que sait-on de la mémantine comme traitement de la maladie d'Alzheimer en 2024? *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*.
- Osgood, C. E., Suci, G. J., & Tannenbaum, P. H. (1957). *The measurement of meaning*. University of Illinois press.
- Oshima, E., Terada, S., Sato, S., Ikeda, C., Oda, K., Inoue, S., Kawada, K., Yokota, O., & Uchitomi, Y. (2014). Left frontal lobe hypoperfusion and depressive symptoms in Alzheimer's disease patients taking cholinesterase inhibitors. *Psychiatry Research : Neuroimaging*, 224(3), 319-323.
- Ouyang, M., Cai, X., & Zhang, Q. (2020). Aging effects on phonological and semantic priming in the tip-of-the-tongue : evidence from a two-step approach. *Frontiers in Psychology*, 11, 338.
- Ownby, R. L., Harwood, D. G., Barker, W. W., & Duara, R. (2000). Predictors of anxiety in patients with Alzheimer's disease. *Depression and Anxiety*, 11(1), 38-42.
- Packheiser, J., Schmitz, J., Stein, C. C., Pfeifer, L. S., Berretz, G., Papadatou-Pastou, M., Peterburs, J., & Ocklenburg, S. (2021). Handedness and depression : A meta-analysis across 87 studies. *Journal of affective disorders*, 294, 200-209.
- Paivio, A. (1991). Dual coding theory : Retrospect and current status. *Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie*, 45(3), 255.
- Paivio, A., Yuille, J. C., & Madigan, S. A. (1968). Concreteness, imagery, and meaningfulness values for 925 nouns. *Journal of experimental psychology*, 76(1), 1.
- Palermo, D. S., & Jenkins, J. J. (1964). Word association norms : Grade school through college.

- Palmer, K., Berger, A. K., Monastero, R., Winblad, B., Backman, L., & Fratiglioni, L. (2007). Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 68(19), 1596-1602.
- Palmqvist, S., Sarwari, A., Wattmo, C., Bronge, L., Zhang, Y., Wahlund, L. O., & Nägga, K. (2012). Association between subcortical lesions and behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 32(6), 417-423.
- Panza, F., Frisardi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Imbimbo, B. P., Santamato, A., Vendemiale, G., Seripa, D., Pilotto, A., Capurso, A., & Solfrizzi, V. (2010). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia : possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry*, 18(2), 98-116. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13>
- Papagno, C., Fogliata, A., Catricalà, E., & Miniussi, C. (2009). The lexical processing of abstract and concrete nouns. *Brain research*, 1263, 78-86.
- Patterson, K., Plaut, D. C., McClelland, J. L., Seidenberg, M. S., Behrmann, M., & Hodges, J. R. (1996). Connections and disconnections : A connectionist account of surface dyslexia. In *Neural modeling of brain and cognitive disorders* (p. 177-199). World Scientific.
- Paul, S. T., Kellas, G., Martin, M., & Clark, M. B. (1992). Influence of contextual features on the activation of ambiguous word meanings. *Journal of Experimental Psychology : Learning, memory, and cognition*, 18(4), 703.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease : A critical review. *Brain*, 122(3), 383-404.
- Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *CONTINUUM : Lifelong Learning in Neurology*, 22(2), 404.
- Phan, T., Carter, O., Adams, C., Waterer, G., Chung, L. P., Hawkins, M., Rudd, C., Ziman, M., & Strobel, N. (2016). Discriminant validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale, Beck Depression Inventory (II) and Beck Anxiety Inventory to confirmed clinical diagnosis of depression and anxiety in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respiratory Disease*, 13(3), 220-228. <https://doi.org/10.1177/1479972316634604>
- Pijpers-Kooiman, M. J., van der Velde, E. A., & Jennekens-Schinkel, A. (1995). Retrieval from semantic memory may be normal in multiple sclerosis patients : a study of free word association. *Journal of the Neurological Sciences*, 132(1), 65-70. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(95\)00132-L](https://doi.org/10.1016/0022-510X(95)00132-L)
- Pillon, A., & Samson, D. (2003). Les troubles sémantiques catégoriels reflètent l'organisation catégorielle de la mémoire sémantique. *Revue de neuropsychologie*, 13(1), 71-113.

- Pillon, A., & Samson, D. (2014). Chapitre 12. L'évaluation des troubles sémantiques. In *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte* (p. 179-192, T. 2). De Boeck Supérieur.
- Pimontel, M. A., Culang-Reinlieb, M. E., Morimoto, S. S., & Sneed, J. R. (2012). Executive dysfunction and treatment response in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 27(9), 893-9. <https://doi.org/10.1002/gps.2808>
- Pineault, J., Jolicoeur, P., Grimault, S., Bermudez, P., Brambati, S. M., Lacombe, J., Villalpando, J. M., Kergoat, M.-J., & Joubert, S. (2018). Functional changes in the cortical semantic network in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 32(4), 417.
- Plaut, D. C. (1995). Semantic and associative priming in a distributed attractor network. 17, 37-42.
- Plaut, D. C., & Booth, J. R. (2000). Individual and developmental differences in semantic priming : empirical and computational support for a single-mechanism account of lexical processing. *Psychological review*, 107(4), 786.
- Plaut, D. C., & Shallice, T. (1993). Perseverative and semantic influences on visual object naming errors in optic aphasia : A connectionist account. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(1), 89-117.
- Poldrack, R. A., Wagner, A. D., Prull, M. W., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1999). Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage*, 10(1), 15-35.
- Posner, M. I., Snyder, C. R., & Solso, R. (2004). Attention and cognitive control. *Cognitive psychology : Key readings*, 205, 55-85.
- Postman, L., & Keppel, G. (2014). *Norms of word association*. Academic Press.
- Prichard, J. C. (1842). *On the Different Forms of Insanity, in Relation to Jurisprudence : Designed for the Use of Persons Concerned in Legal Questions Regarding Unsoundness of Mind*. Hippolyte Baillière.
- Prince, S. E., Tsukiura, T., & Cabeza, R. (2007). Distinguishing the neural correlates of episodic memory encoding and semantic memory retrieval. *Psychological Science*, 18(2), 144-151.
- Rabaglia, C. D., & Salthouse, T. A. (2011). Natural and constrained language production as a function of age and cognitive abilities. *Language and Cognitive Processes*, 26(10), 1505-1531.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale : A self-report depression scale for research in the general population. *Applied psychological measurement*, 1(3), 385-401.

- Ramakers, I., Verhey, F. R. J., Scheltens, P., Hampel, H., Soininen, H., Aalten, P., Rikkert, M. O., Verbeek, M. M., Spiru, L., & Blennow, K. (2013). Anxiety is related to Alzheimer cerebrospinal fluid markers in subjects with mild cognitive impairment. *Psychological Medicine*, 43(5), 911-920.
- Ramakers, I., Visser, P. J., Aalten, P., Kester, A., Jolles, J., & Verhey, F. R. J. (2010). Affective symptoms as predictors of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment : a 10-year follow-up study. *Psychological Medicine*, 40(7), 1193-1201.
- Ramos, K., & Stanley, M. A. (2018). Anxiety disorders in late life. *Psychiatric Clinics*, 41(1), 55-64.
- Ramos-Henderson, M., Ledezma-Dámes, A., López, N., & Machado Goyano Mac Kay, A. P. (2021). Executive functions and functional impairment in Latin seniors suffering from depression. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 28(4), 543-558. <https://doi.org/10.1080/13825585.2020.1796915>
- Rapp, B., & Caramazza, A. (1993). On the distinction between deficits of access and deficits of storage : A question of theory. *Cognitive Neuropsychology*, 10(2), 113-141.
- Ratcliff, R., Thapar, A., & McKoon, G. (2001). The effects of aging on reaction time in a signal detection task. *Psychology and aging*, 16(2), 323.
- Raucher-Chéné, D., Terrien, S., Gierski, F., Obert, A., Caillies, S., Besche-Richard, C., & Kaladjian, A. (2018). Neural Correlates of Semantic Inhibition in Relation to Hypomanic Traits : An fMRI Study. *Front Psychiatry*, 9, 108. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00108>
- Raucher-Chéné, D., Terrien, S., Gobin, P., Gierski, F., Kaladjian, A., & Besche-Richard, C. (2017). Modulation of the N400 component in relation to hypomanic personality traits in a word meaning ambiguity resolution task. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71(9), 637-646. <https://doi.org/10.1111/pcn.12534>
- Raucher-Chéné, D., Obert, A., Gierski, F., Benzerouk, F., Terrien, S., Barrière, S., Portefaux, C., Besche-Richard, C., & Kaladjian, A. (2021). Neural correlates of semantic ambiguity resolution in paucisymptomatic bipolar disorder patients. *Psychiatry Research : Neuroimaging*, 316, 111346. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.111346>
- Rayner, K. (1998). Eye movements in reading and information processing : 20 years of research. *Psychological bulletin*, 124(3), 372.

- Raz, N., Ghisletta, P., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Lindenberger, U. (2010). Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults : regional and individual differences. *Neuroimage*, 51(2), 501-511.
- Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain : patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 730-748.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., De Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of psychiatry*, 139(9), 1136-1139.
- Reisberg, B., Jamil, I. A., Khan, S., Monteiro, I., Torossian, C., Ferris, S., Sabbagh, M., Gauthier, S., Auer, S., & Shulman, M. B. (2010). Staging dementia. *Principles and practice of geriatric psychiatry*, 162-169.
- Remes, O., Brayne, C., Van Der Linde, R., & Lafortune, L. (2016). A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. *Brain and behavior*, 6(7), e00497.
- Renoult, L., Irish, M., Moscovitch, M., & Rugg, M. D. (2019a). From Knowing to Remembering : The Semantic-Episodic Distinction. *Trends Cogn Sci*, 23(12), 1041-1057. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.09.008>
- Renoult, L., Irish, M., Moscovitch, M., & Rugg, M. D. (2019b). From knowing to remembering : the semantic–episodic distinction. *Trends in cognitive sciences*, 23(12), 1041-1057.
- Revelle, W. R. (2017). psych : Procedures for personality and psychological research.
- Rey-Mermet, A., & Gade, M. (2018). Inhibition in aging : What is preserved? What declines? A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 25, 1695-1716.
- Rezlescu, C., Danaila, I., Miron, A., & Amariei, C. (2020). More time for science : Using Testable to create and share behavioral experiments faster, recruit better participants, and engage students in hands-on research. *Progress in brain research*, 253, 243-262.
- Rich, J. B., Park, N. W., Dopkins, S., & Brandt, J. (2002). What do Alzheimer's disease patients know about animals? It depends on task structure and presentation format. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(1), 83-94.
- Richard, E., Reitz, C., Honig, L. H., Schupf, N., Tang, M. X., Manly, J. J., Mayeux, R., Devanand, D., & Luchsinger, J. A. (2013). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurol*, 70(3), 374-82. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.603>

- Richie, R., White, B., Bhatia, S., & Hout, M. C. (2020). The spatial arrangement method of measuring similarity can capture high-dimensional semantic structures. *Behavior research methods*, 52, 1906-1928.
- Riordan, B., & Jones, M. N. (2011). Redundancy in perceptual and linguistic experience : Comparing feature-based and distributional models of semantic representation. *Topics in Cognitive Science*, 3(2), 303-345.
- Roberts, B. W., Walton, K. E., & Viechtbauer, W. (2006). Patterns of mean-level change in personality traits across the life course : a meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological bulletin*, 132(1), 1.
- Rodd, J., Gaskell, G., & Marslen-Wilson, W. (2002). Making sense of semantic ambiguity : Semantic competition in lexical access. *Journal of memory and language*, 46(2), 245-266.
- Rodd, J. M. (2020). Settling into semantic space : An ambiguity-focused account of word-meaning access. *Perspectives on Psychological Science*, 15(2), 411-427.
- Rodd, J. M., Davis, M. H., & Johnsrude, I. S. (2005). The neural mechanisms of speech comprehension : fMRI studies of semantic ambiguity. *Cerebral Cortex*, 15(8), 1261-1269.
- Rodd, J. M., Johnsrude, I. S., & Davis, M. H. (2012). Dissociating frontotemporal contributions to semantic ambiguity resolution in spoken sentences. *Cerebral Cortex*, 22(8), 1761-1773.
- Rogers, S. L., & Friedman, R. B. (2008). The underlying mechanisms of semantic memory loss in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuropsychologia*, 46(1), 12-21. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.010>
- Rogers, T. T., & McClelland, J. L. (2004). *Semantic cognition : A parallel distributed processing approach*. MIT press.
- Rolls, E. T., Zhang, C., & Feng, J. (2024). Hippocampal storage and recall of neocortical “What”–“Where” representations. *Hippocampus*.
- Ronold, E. H., Joormann, J., & Hammar, Å. (2022). Computerized working memory training in remission from major depressive disorder : effects on emotional working memory, processing speed, executive functions, and associations with symptoms. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 887596.
- Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Appleby, B. S., Oh, E. S., Geda, Y. E., & Lyketsos, C. G. (2013). The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(7), 685-695.
- Rosseel, Y. (2012). lavaan : An R package for structural equation modeling. *Journal of Statistical Software*, 48, 1-36.

- Rossell, S. L., Bullmore, E. T., Williams, S. C., & David, A. S. (2001). Brain activation during automatic and controlled processing of semantic relations : a priming experiment using lexical-decision. *Neuropsychologia*, 39(11), 1167-1176.
- Rossell, S. L., Price, C. J., & Nobre, A. C. (2003). The anatomy and time course of semantic priming investigated by fMRI and ERPs. *Neuropsychologia*, 41(5), 550-564.
- Roxbury, T., McMahon, K., Coulthard, A., & Copland, D. A. (2016). An fMRI study of concreteness effects during spoken word recognition in aging. Preservation or attenuation? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 240.
- Rubenstein, H., Garfield, L., & Millikan, J. A. (1970). Homographic entries in the internal lexicon. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 9(5), 487-494.
- Rumelhart, D. E., & McClelland, J. L. (1985). Levels indeed! A response to Broadbent.
- Rush, A. J., Gullion, C. M., Basco, M. R., Jarrett, R. B., & Trivedi, M. H. (1996). The inventory of depressive symptomatology (IDS) : psychometric properties. *Psychological Medicine*, 26(3), 477-486.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Ibrahim, H. M., Carmody, T. J., Arnow, B., Klein, D. N., Markowitz, J. C., Ninan, P. T., Kornstein, S., & Manber, R. (2003). The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR) : a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological psychiatry*, 54(5), 573-583.
- Rutherford, A. (2000). Introducing ANOVA and ANCOVA : a GLM approach.
- Saari, T. T., Hallikainen, I., Hintsa, T., & Koivisto, A. M. (2020). Network structures and temporal stability of self-and informant-rated affective symptoms in Alzheimer's disease. *Journal of affective disorders*, 276, 1084-1092.
- Sailor, K., Brooks, P. J., Bruening, P. R., Seiger-Gardner, L., & Guterman, M. (2009). Exploring the time course of semantic interference and associative priming in the picture-word interference task. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 62(4), 789-801.
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S., Busa, E., Morris, J. C., Dale, A. M., & Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, 14(7), 721-730.
- Salat, D. H., Kaye, J. A., & Janowsky, J. S. (2001). Selective Preservation and Degeneration Within the Prefrontal Cortex in Aging and Alzheimer Di-

- sease. *Archives of Neurology*, 58(9), 1403-1408. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.9.1403>
- Scheerer, E. (1987). *Visual word recognition in German*. Academic Press.
- Schooler, C., Neumann, E., Caplan, L. J., & Roberts, B. R. (1997). Continued inhibitory capacity throughout adulthood : Conceptual negative priming in younger and older adults. *Psychology and aging*, 12(4), 667.
- Schueller, E., Paiva, I., Blanc, F., Wang, X.-L., Cassel, J.-C., Boutillier, A.-L., & Bousiges, O. (2020). Dysregulation of histone acetylation pathways in hippocampus and frontal cortex of Alzheimer's disease patients. *European neuropsychopharmacology*, 33, 101-116.
- Schvaneveldt, R. W., Meyer, D. E., & Becker, C. A. (1976). Lexical ambiguity, semantic context, and visual word recognition. *Journal of experimental psychology : Human perception and performance*, 2(2), 243.
- Secco, F. (2024). What are we doing when we are reading? *Philosophical Psychology*, 1-23.
- Seidenberg, M. S., Tanenhaus, M. K., Leiman, J. M., & Bienkowski, M. (1982). Automatic access of the meanings of ambiguous words in context : Some limitations of knowledge-based processing. *Cognitive Psychology*, 14(4), 489-537.
- Seignourel, P. J., Kunik, M. E., Snow, L., Wilson, N., & Stanley, M. (2008). Anxiety in dementia : a critical review. *Clinical psychology review*, 28(7), 1071-1082.
- Sele, S., Liem, F., Mérillat, S., & Jäncke, L. (2021). Age-related decline in the brain : a longitudinal study on inter-individual variability of cortical thickness, area, volume, and cognition. *Neuroimage*, 240, 118370.
- Serra, L., Perri, R., Cercignani, M., Spanò, B., Fadda, L., Marra, C., Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., & Bozzali, M. (2010). Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? *Journal of Alzheimer's Disease*, 21(2), 627-639.
- Shapiro, S. S., & Wilk, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52(3), 591-611.
- Shdo, S. M., Ranasinghe, K. G., Sturm, V. E., Possin, K. L., Bettcher, B. M., Stephens, M. L., Foley, J. M., You, S. C., Rosen, H. J., Miller, B. L., Kramer, J. H., & Rankin, K. P. (2020). Depressive Symptom Profiles Predict Specific Neurodegenerative Disease Syndromes in Early Stages. *Front Neurol*, 11, 446. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00446>
- Shelton, J. R., & Martin, R. C. (1992). How semantic is automatic semantic priming? *Journal of Experimental Psychology : Learning, memory, and cognition*, 18(6), 1191.

- Shrestha, N. (2021). Factor analysis as a tool for survey analysis. *American journal of Applied Mathematics and statistics*, 9(1), 4-11.
- Si, Z.-Z., Zou, C.-J., Mei, X., Li, X.-F., Luo, H., Shen, Y., Hu, J., Li, X.-X., Wu, L., & Liu, Y. (2023). Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease : From mechanisms to clinical applications. *Neural regeneration research*, 18(4), 708-715.
- Sibille, F.-X., Verreckett, E., Philippot, P., Agrigoroaei, S., Gobiet, P., Mees, L., Masse, M., & Schoevaerds, D. (2019). Clinique de la dépression chez la personne âgée. *Louvain médical*, 138(10), 585.
- Sim, K., Lau, W. K., Sim, J., Sum, M. Y., & Baldessarini, R. J. (2016). Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder : systematic review and meta-analyses of controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(2), pyv076.
- Simoes Loureiro, I., & Lefebvre, L. (2016a). Distinct progression of the deterioration of thematic and taxonomic links in natural and manufactured objects in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 91, 426-434. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.09.002>
- Simoes Loureiro, I., & Lefebvre, L. (2016b). Retrogenesis of semantic knowledge : Comparative approach of acquisition and deterioration of concepts in semantic memory. *Neuropsychology*, 30(7), 853-9. <https://doi.org/10.1037/neu0000272>
- Simpson, G. B., & Burgess, C. (1985). Activation and selection processes in the recognition of ambiguous words. *Journal of experimental psychology : Human perception and performance*, 11(1), 28.
- Simpson, G. B., & Krueger, M. A. (1991). Selective access of homograph meanings in sentence context. *Journal of memory and language*, 30(6), 627-643.
- Sloutsky, V. M., Yim, H., Yao, X., & Dennis, S. (2017). An associative account of the development of word learning. *Cognitive Psychology*, 97, 1-30.
- Smith, A. D., & Refsum, H. (2016). Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment. *Annual review of nutrition*, 36(1), 211-239.
- Smith, E. E., Shoben, E. J., & Rips, L. J. (1974). Structure and process in semantic memory : A featural model for semantic decisions. *Psychological review*, 81(3), 214.
- Sneed, J. R., Culang, M. E., Keilp, J. G., Rutherford, B. R., Devanand, D. P., & Roose, S. P. (2010). Antidepressant medication and executive dysfunction : a deleterious interaction in late-life depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(2), 128-135.

- Snodgrass, J. G., & Mintzer, M. (1993). Neighborhood effects in visual word recognition : Facilitatory or inhibitory? *Memory & cognition*, 21(2), 247-266.
- Solomon, R. L., & Howes, D. H. (1951). Word frequency, personal values, and visual duration thresholds. *Psychological review*, 58(4), 256.
- Song, F., Hooper, L., & Loke, Y. K. (2013). Publication bias : what is it? How do we measure it? How do we avoid it? *Open Access Journal of Clinical Trials*, 71-81.
- Soni, R. M., Tiwari, S. C., Mahdi, A. A., & Kohli, N. (2019). Serum homocysteine and behavioral and psychological symptoms of dementia : Is there any correlation in Alzheimer's disease? *Annals of Neurosciences*, 25(3), 152-159.
- Spaan, P. E., Raaijmakers, J. G., & Jonker, C. (2005). Early assessment of dementia : the contribution of different memory components. *Neuropsychology*, 19(5), 629.
- Spalletta, G., Baldinetti, F., Buccione, I., Fadda, L., Perri, R., Scalmana, S., Serra, L., & Caltagirone, C. (2004). Cognition and behaviour are independent and heterogeneous dimensions in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 251, 688-695.
- Spielberger, C. D. (1985). Assessment of state and trait anxiety : Conceptual and methodological issues. *Southern Psychologist*.
- Spielberger, C. D. (2010). Test anxiety inventory. *The Corsini encyclopedia of psychology*, 1-1.
- Spielberger, C. D. (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (self-evaluation questionnaire). (*No Title*).
- Starkstein, S. E., Ingram, L., Garau, M. L., & Mizrahi, R. (2005). On the overlap between apathy and depression in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(8), 1070-1074.
- Starkstein, S. E., & Mizrahi, R. (2006). Depression in Alzheimer's disease. *Expert review of neurotherapeutics*, 6(6), 887-895.
- Stawarczyk, D., Grandjean, J., Salmon, E., & Collette, F. (2010). Déficits d'inhibition dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer : pas d'atteinte spécifique aux niveaux de traitement perceptif ou moteur.
- Stefaniak, N., Meulemans, T., & Willems, S. (2010). Semantic hyperpriming in normal aging : a consequence of instructions? *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 17(5), 615-32. <https://doi.org/10.1080/13825585.2010.492205>
- Stefaniak, N. (2018). Formation SFP 2018 : les modèles linéaires mixtes.

- Steinberg, M., Corcoran, C., Tschanz, J. T., Huber, C., Welsh-Bohmer, K., Norton, M. C., Zandi, P., Breitner, J. C. S., Steffens, D. C., & Lyketsos, C. G. (2006). Risk factors for neuropsychiatric symptoms in dementia : the Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry : A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 21(9), 824-830.
- Stella, F., Radanovic, M., Balthazar, M. L., Canineu, P. R., de Souza, L. C., & Forlenza, O. V. (2014). Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia. *Current opinion in psychiatry*, 27(3), 230-235.
- Steyvers, M., & Tenenbaum, J. B. (2005). The large-scale structure of semantic networks : Statistical analyses and a model of semantic growth. *Cognitive science*, 29(1), 41-78.
- Strauss, G. P., & Cohen, A. S. (2017). A transdiagnostic review of negative symptom phenomenology and etiology. *Schizophrenia bulletin*, 43(4), 712-719.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.
- Svanborg, P., & Åsberg, M. (2001). A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). *Journal of affective disorders*, 64(2), 203-216.
- Swinney, D. A. (1979). Lexical access during sentence comprehension : (Re) consideration of context effects. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 18(6), 645-659.
- Talwar, P., Kushwaha, S., Chaturvedi, M., & Mahajan, V. (2021). Systematic review of different neuroimaging correlates in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clinical neuroradiology*, 31(4), 953-967.
- Tanaka, H., Hashimoto, M., Fukuhara, R., Ishikawa, T., Yatabe, Y., Kaneda, K., Yuuki, S., Honda, K., Matsuzaki, S., & Tsuyuguchi, A. (2015). Relationship between dementia severity and behavioural and psychological symptoms in early-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 15(4), 242-247.
- Tanenhaus, M. K., Leiman, J. M., & Seidenberg, M. S. (1979). Evidence for multiple stages in the processing of ambiguous words in syntactic contexts. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 18(4), 427-440.
- Tapiainen, V., Hartikainen, S., Taipale, H., Tiihonen, J., & Tolppanen, A. M. (2017). Hospital-treated mental and behavioral disorders and risk of Alzheimer's disease : A nationwide nested case-control study. *Eur Psychiatry*, 43, 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.486>
- Tarai, S., Savekar, A., & Bit, A. (2021). Language degeneration in Alzheimer disease : evidence from neuropsychological, neuropathological and neuroi-

- maging studies. In *Neurocognitive Perspectives of Prosocial and Positive Emotional Behaviours : Theory to application* (p. 4–1–4–31). IOP Publishing Bristol, UK.
- Tate, R. B., Swift, A. U., & Bayomi, D. J. (2013). Older men's lay definitions of successful aging over time : the Manitoba follow-up study. *The International Journal of Aging and Human Development*, 76(4), 297-322.
- Teater, B., Chonody, J. M., & Hannan, K. (2021). Meeting social needs and loneliness in a time of social distancing under COVID-19 : A comparison among young, middle, and older adults. *Journal of Human Behavior in the Social Environment*, 31(1), 43-59.
- Teng, E., Ringman, J. M., Ross, L. K., Mulnard, R. A., Dick, M. B., Bartzokis, G., Davies, H. D., Galasko, D., Hewett, L., & Mungas, D. (2008). Diagnosing depression in Alzheimer disease with the national institute of mental health provisional criteria. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(6), 469-477.
- Teri, L., Ferretti, L. E., Gibbons, L. E., Logsdon, R. G., McCurry, S. M., Kukull, W. A., McCormick, W. C., Bowen, J. D., & Larson, E. B. (1999). Anxiety in Alzheimer's disease : Prevalence and comorbidity. *Journals of Gerontology Series A : Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 54(7), M348-M352.
- Tessier, C., & Reinwein, J. (2006). *Le traitement des homographes en temps réel : interaction du degré de polarité et du SOA* [thèse de doct., Université du Québec à Montréal].
- Thomas, A. J., Gallagher, P., Robinson, L. J., Porter, R. J., Young, A. H., Ferrier, I. N., & O'Brien, J. T. (2009). A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychological Medicine*, 39(5), 725-733.
- Thompson-Schill, S. L., Bedny, M., & Goldberg, R. F. (2005). The frontal lobes and the regulation of mental activity. *Curr Opin Neurobiol*, 15(2), 219-24. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.006>
- Thompson-Schill, S. L., D'Esposito, M., Aguirre, G. K., & Farah, M. J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge : a reevaluation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(26), 14792-14797.
- Thompson-Schill, S. L., Kurtz, K. J., & Gabrieli, J. D. (1998). Effects of semantic and associative relatedness on automatic priming. *Journal of memory and language*, 38(4), 440-458.
- Tipper, S. P. (1985). The negative priming effect : Inhibitory priming by ignored objects. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 37(4), 571-590.

- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of memory*, 1(381), 1.
- Tulving, E., & Schacter, D. L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247(4940), 301-306.
- Tyler, L. K., & Moss, H. E. (2001). Towards a distributed account of conceptual knowledge. *Trends in cognitive sciences*, 5(6), 244-252.
- Ueki, A., Goto, K., Sato, N., Iso, H., & Morita, Y. (2006). Prepulse inhibition of acoustic startle response in mild cognitive impairment and mild dementia of Alzheimer type. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 60(1), 55-62.
- Ursino, M., Cuppini, C., Cappa, S. F., & Catricalà, E. (2018). A feature-based neurocomputational model of semantic memory. *Cognitive Neurodynamics*, 12, 525-547.
- van der Linde, R. M., Denning, T., Stephan, B. C., Prina, A. M., Evans, E., & Brayne, C. (2016). Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia : systematic review. *The British journal of psychiatry*, 209(5), 366-377.
- Van Rossum, G., & Drake, F. L. (1995). *Python reference manual* (T. 111). Centrum voor Wiskunde en Informatica Amsterdam.
- van Beljouw, I. M. J., Verhaak, P. F. M., Cuijpers, P., van Marwijk, H. W. J., & Penninx, B. W. J. H. (2010). The course of untreated anxiety and depression, and determinants of poor one-year outcome : a one-year cohort study. *BMC Psychiatry*, 10(1), 86. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-86>
- van Loon-Vervoorn, W. A., & Willemsen, I. (1989). Selective disturbance in lexical knowledge in the elderly with or without dementia. *Tijdschrift voor gerontologie en geriatrie*, 20(2), 59-65.
- Verfaellie, M., Keane, M. M., & Johnson, G. (2000). Preserved priming in auditory perceptual identification in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38(12), 1581-92. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(00\)00073-7](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(00)00073-7)
- Vergallito, A., Petilli, M. A., & Marelli, M. (2020). Perceptual modality norms for 1,121 Italian words : A comparison with concreteness and imageability scores and an analysis of their impact in word processing tasks. *Behavior research methods*, 52, 1599-1616.
- Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary score : A meta-analysis. *Psychology and aging*, 18(2), 332.
- Vigliocco, G., Vinson, D. P., Lewis, W., & Garrett, M. F. (2004). Representing the meanings of object and action words : The featural and unitary semantic space hypothesis. *Cognitive Psychology*, 48(4), 422-488.

- Voshaar, R. O., Van Der Veen, D. C., Kapur, N., Hunt, I., Williams, A., & Pachana, N. A. (2015). Suicide in patients suffering from late-life anxiety disorders ; a comparison with younger patients. *International Psychogeriatrics*, 27(7), 1197-1205.
- Wagner, A. D. (2002). Cognitive control and episodic memory. *Neuropsychology of memory*, 3, 174-192.
- Wagner, A. D., Paré-Blagoev, E. J., Clark, J., & Poldrack, R. A. (2001). Recovering meaning : left prefrontal cortex guides controlled semantic retrieval. *Neuron*, 31(2), 329-338.
- Wancata, J., Alexandrowicz, R., Marquart, B., Weiss, M., & Friedrich, F. (2006). The criterion validity of the Geriatric Depression Scale : a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(6), 398-410.
- Wang, Y.-P., & Gorenstein, C. (2013). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II : a comprehensive review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 35, 416-431.
- Ward, E., Berry, C., & Shanks, D. (2013). Age effects on explicit and implicit memory. *Frontiers in Psychology*, 4, 58790.
- Warrington, E. K., & Shallice, T. I. M. (1979). Semantic access dyslexia. *Brain : a journal of neurology*, 102(1), 43-63.
- Wasylyshyn, C., Verhaeghen, P., & Sliwinski, M. J. (2011). Aging and task switching : a meta-analysis. *Psychology and aging*, 26(1), 15.
- Watson, R., Harvey, K., McCabe, C., & Reynolds, S. (2020). Understanding anhedonia : a qualitative study exploring loss of interest and pleasure in adolescent depression. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 29(4), 489-499. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01364-y>
- Wee, C.-Y., Yap, P.-T., Zhang, D., Denny, K., Browndyke, J. N., Potter, G. G., Welsh-Bohmer, K. A., Wang, L., & Shen, D. (2012). Identification of MCI individuals using structural and functional connectivity networks. *Neuroimage*, 59(3), 2045-2056.
- Weintraub, D., Saboe, K., & Stern, M. B. (2007). Effect of age on geriatric depression scale performance in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 22(9), 1331-1335.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(4), a006171.
- Weissgerber, T. L., Garcia-Valencia, O., Garovic, V. D., Milic, N. M., & Winham, S. J. (2018). Why we need to report more than 'Data were Analyzed by

- t-tests or ANOVA' (M. D. Teare & P. A. Rodgers, Éd.). *eLife*, 7, e36163. <https://doi.org/10.7554/eLife.36163>
- 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. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00123
- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Lambon Ralph, M. A., & Jefferies, E. (2011). The neural organization of semantic control : TMS evidence for a distributed network in left inferior frontal and posterior middle temporal gyrus. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1066-1075.
- WHO, O. (1992). International classification of diseases. *WHO [Internet]*.
- Wichers, M., Riese, H., Hodges, T. M., Snippe, E., & Bos, F. M. (2021). A narrative review of network studies in depression : What different methodological approaches tell us about depression. *Frontiers in psychiatry*, 12, 719490.
- Wickham, H., & Wickham, H. (2016). Programming with ggplot2. *Ggplot2 : elegant graphics for data analysis*, 241-253.
- Wittchen, H.-U., & Jacobi, F. (2005). Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. *European neuropsychopharmacology*, 15(4), 357-376.
- Wittgenstein, L. (1953). Investigaciones filosóficas (philosophische untersuchungen). *Londres : Kegan Paul*.
- Wu, F., Lu, Q., Kong, Y., & Zhang, Z. (2023). A Comprehensive Overview of the Role of Visual Cortex Malfunction in Depressive Disorders : Opportunities and Challenges. *Neurosci Bull*, 39(9), 1426-1438. <https://doi.org/10.1007/s12264-023-01052-7>
- Wu, W., & Hoffman, P. (2023). Age differences in the neural processing of semantics, within and beyond the core semantic network. *Neurobiology of aging*, 131, 88-105.
- Wu, W., Lohani, S., Homan, T., Krieger-Redwood, K., & Hoffman, P. (2023). Healthy ageing has divergent effects on verbal and non-verbal semantic cognition. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 17470218231195341.
- Wulff, D., De Deyne, S., Aeschbach, S., & Mata, R. (2022). Using network science to understand the aging lexicon : Linking individuals' experience, semantic networks, and cognitive performance. *Topics in Cognitive Science*, 14(1), 93-110.

- Wulff, D., Hills, T., & Mata, R. (2022). Structural differences in the semantic networks of younger and older adults. *Scientific Reports*, 12(1), 21459.
- Xavier Alario, F., Segui, J., & Ferrand, L. (2000). Semantic and associative priming in picture naming. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology : Section A*, 53(3), 741-764.
- Yap, M. J., & Balota, D. A. (2009). Visual word recognition of multisyllabic words. *Journal of memory and language*, 60(4), 502-529.
- Yap, M. J., Hutchison, K. A., & Tan, L. C. (2016). Individual differences in semantic priming performance : Insights from the Semantic Priming Project. In *Big data in cognitive science* (p. 212-235). Psychology Press.
- Yee, E., Overton, E., & Thompson-Schill, S. L. (2009). Looking for meaning : eye movements are sensitive to overlapping semantic features, not association. *Psychon Bull Rev*, 16(5), 869-74. <https://doi.org/10.3758/PBR.16.5.869>
- Yesavage, J. A. (1988). Geriatric depression scale. *Psychopharmacol Bull*, 24(4), 709-711.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale : a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 17(1), 37-49.
- Yoon, B., Yang, D. W., Hong, Y. J., Choi, S. H., Park, S. A., Park, H. K., Kim, Y. D., & Shim, Y. S. (2016). Differences in Depressive Patterns According to Disease Severity in Early-Onset Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(1), 91-99.
- Yoshida, K., Bohn, J., & Yoshida, M. K. (2020). Package 'tableone'. *R foundation for statistical computing, Vienna, Austria* (30 November 2016).
- Zahodne, L. B., Stern, Y., & Manly, J. J. (2014). Depressive symptoms precede memory decline, but not vice versa, in non-demented older adults. *J Am Geriatr Soc*, 62(1), 130-4. <https://doi.org/10.1111/jgs.12600>
- Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2014). Attention and ageing.
- Zhao, Q.-F., Tan, L., Wang, H.-F., Jiang, T., Tan, M.-S., Tan, L., Xu, W., Li, J.-Q., Wang, J., & Lai, T.-J. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease : systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 190, 264-271.
- Zhou, Y., Sun, Y., Pan, Y., Dai, Y., Xiao, Y., & Yu, Y. (2024). Prevalence of Successful Aging in Older Adults : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 105604.

Zung, W. W., Richards, C. B., & Short, M. J. (1965). Self-rating depression scale in an outpatient clinic : further validation of the SDS. *Archives of general psychiatry*, 13(6), 508-515.