Rappel épisodique en mémoire autobiographique et point de vue : études comportementales et de neuroimagerie

Loretxu Bergouignan

▶ **To cite this version:**

Loretxu Bergouignan. Rappel épisodique en mémoire autobiographique et point de vue : études comportementales et de neuroimagerie. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2009. Français. NNT : . tel-00431166

HAL Id: tel-00431166
https://theses.hal.science/tel-00431166

Submitted on 10 Nov 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité : Neurosciences

Ecole doctorale Cerveau, Cognition, Comportement

Présentée par Loretxu Bergouignan

Pour obtenir le grade de DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

RAPPEL ÉPISODIQUE EN MÉMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE & POINT DE VUE

Etudes comportementales et de neuroimagerie

Soutenue le 22/09/2009 devant le jury composé de :

Pr. Philippe FOSSATI	Directeur de thèse
Pr. Francis EUSTACHE	Rapporteur
Pr. Jean Marie DANION	Rapporteur
Pr. Martin CONWAY	Examinateur
Pr. Gianfranco DALLA BARBA	Examinateur
Pr. Didier DORMONT	Examinateur

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier

Pr Philippe Fossati, mon directeur de thèse, qui m'a permis de réaliser ce travail, s'est impliqué dans la correction de ce manuscrit et qui m'a témoigné sa confiance. Pendant ces années de thèse, j'ai eu la chance de profiter de l'étendue de ses connaissances, de la profondeur de sa réflexion et de son enthousiasme permanent. C'est avant tout par sa personnalité, son ouverture d'esprit et son respect de l'autre que j'ai pu prendre tant de plaisir à travailler tout au long de ces années. Merci pour m'avoir offert l'opportunité de côtoyer plusieurs équipes de recherche à l'occasion de collaborations.

Pr. Martin Conway pour les échanges que nous avons eus au cours de séminaires, son soutien et sa participation au jury.

Pr. Francis Eustache et Pr. Jean Marie Danion pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse.

Pr. Didier Dormont et Pr. Gianfranco Dalla Barba pour leurs participations à ce jury.

Pr. Richard Frackoviack qui après une interaction enrichissante lors d'un séminaire du CENIR m'a fait confiance et régulièrement soutenue.

Pr Roland Jouvent pour m'avoir permis de travailler au sein de son laboratoire dans des conditions de travail convenables.

Les membres de l'équipe, en particulier Cédric Lemogne sans qui je n'aurais pas mené cette aventure à la Salpêtrière, Pauline Delaveau pour son ouverture et sa disponibilité permanente, Sophie, Najib et Maxime mes compagnons de fin de thèse.

Tous ceux qui ont contribué à créer une ambiance tellement chaleureuse dans le laboratoire, sans laquelle la vie serait fade : Albert, Arnaud, Aurélie, Elise, Estelle, Gill, Ken, Malima, Mariam, Pauline et Pierre

Marie Chupin et Olivier Colliot pour la qualité de leur collaboration et leur disponibilité : ils m'ont démontré que travail, efficacité et plaisir peuvent ne faire qu'un.

Pr Line Garnero prématurément disparue, à qui je tiens à rendre hommage et qui restera toujours un exemple pour moi.

Pr Lepage, pour son accueil chaleureux lors de l'apprentissage de la méthode de segmentation manuelle au sein de son laboratoire à Montréal.

Yvonne Czechowska pour la qualité de sa pédagogie.

Murielle Fraty, pour ses corrections d'anglais des articles.

L'INCA – Institut National du Cancer – pour avoir financé trois années de cette thèse.

Amaia, Bouna, Elise, Estelle, Fatou, Djibril, Emilie, Gorah, Hibou, Malima, Mandiai, Mass, Mirentxu, Oihana et Viviane, qui représentent ma famille de Paris avec qui je partage mon quotidien.

Ma famille, qui, à chaque retour au pays, me permet de me ressourcer et reste un réel soutien malgré la distance.

Les *elkartekide* qui poursuivent, au jour le jour, la mise en pratique de leurs idéaux.

TABLE DES MATIERES

1. Introduction 7

1.1 Que savons-nous sur le rappel épisodique en MA? 8

1.1.1 Différents modèles d'organisation de la mémoire 8

1.1.1.1 Modèle SPI 8

1.1.1.2 Modèle MNESIS 9

1.1.1.3 Acteur vs. Spectateur 11

1.1.1.4 Mémoire épisodique associé aux événements spécifiques 11

1.1.1.5 Modèle hiérarchique du rappel autobiographique 12

1.1.1.6 Le système de mémoire du Self 13

1.1.2 Accessibilité des souvenirs 16

1.1.2.1 Courbe de Rubin (1986) 16

1.2 Point de vue, self et rappel autobiographique 17

1.2.1 Rappel autobiographique en point de vue Acteur 18

1.2.1.1 Encodage 18

1.2.1.2 Rappel 18

1.2.2 Rappel autobiographique en point de vue Spectateur 19

1.2.2.1 Encodage 19

1.2.2.2 Rappel 19

1.3 La dépression comme modèle d'étude de rappel autobiographique et du point de vue associé 22

1.3.1 Physiopathologie de la dépression 22

1.3.2 Déficit de rappel autobiographique & dépression 23

1.3.3 Déficit de point de vue & dépression 25

1.3.4 Etude 1. Le déficit du point de vue acteur pour les souvenirs positifs caractérise le rappel autobiographique des patients déprimés en rémission. 27

1.3.4.1 Objectif 27

1.3.4.2 Hypothèse 27

1.3.4.3 Méthode 27

1.3.4.4 Article 1 : *Field perspective deficit for positive memories characterizes autobiographical memory in euthymic depressed patients*. Bergouignan L, Lemogne C, Foucher A, Longin E, Vistoli D, Allilaire JF, Fossati P. Behavaviour Research and Therapy. 2007. 29

1.3.4.5 Discussion 41

1.3.4.6 Conclusion 43

2. Etudes des structure cérébrales associées au REMA 44

2.1 L'hippocampe 44

2.1.1.1 Un archeo-cortex serait-il responsable de l'aspect déclaratif et conscient du rappel mnésique? 45

2.1.1.2 Gyrus Denté : Neurogénèse 47

2.1.1.3 Interaction hippocampe-neocortex 49

2.1.2 Hippocampe & REMA 50

2.1.3 Hippocampe & Dépression 51

2.1.4 Etude 2. La VBM, la segmentation manuelle et la segmentation automatisée détectent-ils de façon équivalente les différences de volume hippocampiques dans la dépression majeure? 53

2.1.4.1 Objectif 53

2.1.4.2 Méthode 53

2.1.4.3 Article 2: *Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression?* Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y, Kinkingnéhun S, Lemogne C, Le Bastard G, Lepage M, Garnero L, Colliot O, Fossati P. NeuroImage. 2008. 56

2.1.4.4 Discussion 65

2.1.4.5 Conclusion 67

2.2 Réseau neuronal associé au rappel autobiographique....68
2.2.1 Activité cérébrale lors du rappel autobiographique....68
2.2.2 Etude 3. Le précunéus serait-il l'œil du self? Corrélats neuronaux du point de vue Acteur et Spectateur dans le rappel en MA....71
2.2.2.1 Objectif....71
2.2.2.2 Hypothèse....71
2.2.2.3 Méthode....71
2.2.2.4 Article 3 : *Is the Precuneus the Eye of the Self ? Neural correlates of First and Third person perspective in Autobiographical Memory Retrieval*. Bergouignan L, Lemogne C, Chupin M, Lehericy S, Bozec F, Fruchart F, Delaveau P, Philippe F. *Submitted*....73
2.2.2.5 Discussion....94
2.2.2.6 Conclusion....95

3. Cancer du sein, mémoire autobiographique et hippocampe.... 96

3.1 Pathologies liées au Stress & Mémoire Autobiographique....96

3.2 Cumul de stress & cancer du sein....97
3.2.1 Etude 4. Le cancer du sein a change votre vie? Il a aussi modifié votre cerveau. Impacts cognitifs et cérébraux du cancer du sein....99
3.2.1.1 Objectif....99
3.2.1.2 Hypothèse....99
3.2.1.3 Méthode....99
3.2.1.4 Article 4 : *Breast Cancer changed your life. It also changed your Brain!* Cerebral and Cognitive effects of breast cancer. Bergouignan L, Lefranc JP, Chupin M, Morel N, Spano JP, Fossati P. *En préparation*....101
3.2.1.5 Discussion....117
3.2.1.6 Conclusion....120

4. Discussion générale 121

4.1 Résumé général....121
4.1.1 Point de vue et dépression....122
4.1.2 Point de vue, précunéus et CPF ventro-medial....124
4.1.3 Point de vue, REMA & Hippocampe....125

4.2 Perspectives....126
4.2.1 Partie postérieure de l'hippocampe, REMA et pathologies liés au stress....126
4.2.2 Point de vue, MNESIS et SMS....128

Références 131
Annèxe.... 152

TABLE DES FIGURES 155

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

A : point de vue Acteur.
AMT : Test de Mémoire Autobiographique ('Autobiographical Memory Task').
CA : Champs Amoniens.
CAR-FA-X : modèle 'CApture/Rumination, Functional Avoidance, reduced eXecutive resources' : Rumination, évitement fonctionnel, reduction des fonctions executives.
CPF : Cortex PréFrontal.
CTM : Cortex Temporo-Médian.
DARTEL : Algèbre difféomorphique utilisé avec la VBM ('Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra').
ESK : Connaissances spécifiques de l'événement ('Event Specific Knowledge').
GD : Gyrus Denté.
HHS : axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien.
IRM : Imagerie par Raisonance Magnétique.
IRMf : Imagerie par Raisonance Magnétique fonctionnelle.
MA : Mémoire Autobiographique.
MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. Echelle de Montgomery-Asberg qui évalue la dépression.
MNESIS : modèle inter-systémique néostructural de la mémoire- ('Memory NEoStructural Inter-Systemic').
PPI : Interaction Psycho-Physiologique ('Psycho-Physiological Interaction').
PTSD : Syndrome post-traumatique ('PostTraumatic Stress Disease').
R : réponse 'Remember', i.e. conscience autonoétique associé au rappel.
REMA : Rappel Episodique en Mémoire Autobiographique.
RJ : réponse 'Remember' justifiée.
ROI : région d'intérêt ('Region Of Interest').
S : Spécificité de l'événement rappelé et des détails associés.
SACHA : Segmentation Automatique Compétitive de l'Hippocampe et de l'Amygdale.
SG : Sur-Généralisation.
SMS : modèle du Système de Mémoire du Self ('Self Memory System').
SPI : modèle Sériel Parallèle Indépendant.
SPM : logiciel d'analyse d'images basé sur les cartes statistiques ('Statistical Parametring Maps').
SRP : Système de Représentations Perceptives.
T : Tesla.
TEMPau : Test Episodique de la Mémoire du Passé autobiographique.
VBM : Morphométrie Basée sur le Voxel ('Voxel Based Morphometry').

1. Introduction

La mémoire selon Williams James est une composante majeure de l'identité de l'individu (James 1911). Par mémoire, il sous-entend ici 'les souvenirs', i.e. la mémoire autobiographique (MA). Lors des premières études de la MA, en 1879, Galton classifie les souvenirs en fonction de leur forme. En 1881, Ribot propose une première analyse de dysfonctionnements de la mémoire, puis en 1891 Freud appréhende la MA comme un biographe (Galton 1879; Ribot 1881; Freud 1899).

Après un siècle de désintérêt envers la question de la MA, Robinson (1986) remet en cause la validité écologique des concepts de mémoire étudiées en laboratoire et reprend l'étude des souvenirs (Robinson 1986). Brewer (1992) définit alors la MA comme **la mémoire des informations liées à soi**. Dans notre manuscrit, nous nous baserons sur l'étude de cette mémoire, en nous intéressant en particulier au rappel épisodique en mémoire autobiographique (Brewer 1992). Grâce à ce type de rappel, l'individu est capable de remonter dans le temps, ce qui implique de rappeler des événements spécifiques et de les visualiser dans leur contexte originel (Crawley & French 2005).

Selon les modèles actuels, la MA participe à la constitution d'un sentiment de continuité et de cohérence du self[1] et contribuerait comme le soulignait James, à la constitution de ce self. Les recherches sur le self englobent davantage l'étude de l'aspect sémantique de la MA, c'est-à-dire tous les concepts (ex. traits de personnalité) et faits reliés à soi sans restitution du contexte associé à ces éléments que les aspects épisodiques de la MA.

Dans ce travail nous avons choisi d'étudier précisément les aspects épisodiques du rappel en MA, ces bases neurales structurales et fonctionnelles ainsi que ces dysfonctionnements dans les pathologies émotionnelles et liées au stress.

Nous avons ainsi mené un travail sur le rappel épisodique en MA et le point de vue associé chez les sujets sains, dans la dépression, et chez des patientes ayant présenté un cancer du sein.

[1]Le self est ici défini à partir des connaissances liées au soi accessibles de manière automatique et /ou accessibles à partir de processus réflexifs (ex. introspection).

1.1 Que savons-nous sur le rappel épisodique en MA?

Le Rappel Episodique en Mémoire Autobiographique (REMA) est à l'interface de la mémoire épisodique et de la mémoire autobiographique. La mémoire épisodique est définie par son processus de rappel impliquant le contexte d'encodage et le rappel de l'état subjectif qui s'y associe. La mémoire autobiographique est quant à elle définie par son contenu lié au self. Le rappel autobiographique est actuellement intégré dans un système de mémoire du self.

1.1.1 Différents modèles d'organisation de la mémoire

1.1.1.1 Modèle SPI

Selon Tulving (2001) la mémoire épisodique est la mémoire des événements personnellement vécus situés dans le temps et dans l'espace de leur contexte d'encodage. Le rappel épisodique implique une prise de conscience particulière lors du rappel et un rappel du contexte d'encodage (Tulving 2001).

Pour définir l'organisation des différents systèmes de mémoire et les processus opérant sur ces systèmes, Tulving (1983, 2001) propose le modèle SPI (Sériel, Parallèle, Indépendant) dans lequel l'encodage, le stockage et la récupération ont un fonctionnement respectivement sériel, parallèle et indépendant (Tulving 1995).

Seul l'encodage aurait une organisation hiérarchique, l'accès à un niveau supérieur dépendant du traitement opéré par les niveaux inférieurs. La mémoire épisodique se situerait au sommet de la pyramide hiérarchique des systèmes de mémoire. Cinq systèmes de mémoire s'enchevêtreraient du plus ancien au plus récent.

1. **Mémoire procédurale**: Les habiletés. Système a-noétique : n'implique pas de prise de conscience du rappel.
2. **Système de représentations perceptives** (SRP): Ebauches perceptives des éléments constitutifs de la mémoire sémantique. Système également a-noétique.
3. **Mémoire sémantique**: Ensemble des représentations sur les connaissances générales du monde. Système noétique, il implique une prise de conscience du rappel sans le contexte d'encodage.
4. **Mémoire primaire** (correspond à la Mémoire de travail de Baddeley): Permet le maintien temporaire et la manipulation de l'information. Système également noétique.

5. **Mémoire épisodique**: Représentations des événements situés dans le temps et dans l'espace (contexte). Système autonoétique, il implique une prise de conscience du rappel avec le contexte d'encodage.

L'encodage d'un contexte (mémoire épisodique) serait ainsi subordonné à l'encodage d'un contenu (mémoire sémantique). Alors que la sémantisation de l'information dépendrait de son traitement par le système de représentation perceptive. Le stockage de l'information provenant de chacun des systèmes de mémoire, s'effectuerait en parallèle. Puis, le rappel de l'information se ferait indépendamment dans chaque système de mémoire. Le rappel épisodique serait alors dissocié du rappel sémantique. Tulving (2001) discrimine au sein de la mémoire déclarative deux types de conscience associés respectivement au rappel épisodique et au rappel sémantique (Tulving 2001): (1) Le rappel épisodique induit la conscience autonoétique définie comme le rappel conscient avec son contexte d'encodage. La conscience autonoétique procure une sensation de reviviscence de type 'je me souviens'. (2) Le rappel sémantique induit la conscience noétique définie comme le rappel conscient sans son contexte d'encodage. La conscience noétique procure une sensation de simple connaissance de type 'je sais'.

Evaluation: Le mode de conscience associée au rappel est évalué par la tâche Remember/Know : auto-évaluation où le sujet doit indiquer s'il se souvient de ce qu'il a rappelé en le revivant (Remember); ou s'il le sait sans le revivre (Know). Gardiner (1998) a rajouté la réponse 'je suppose' (Guess) afin d'exclure ces réponses de l'analyse, pour rester dans l'évaluation du niveau de conscience du rappel et ne pas être dans une évaluation du niveau de confiance vis à vis de ce rappel (Gardiner et al. 1998; Gardiner 2001).

1.1.1.2 Modèle MNESIS

Eustache et al (2008) propose le modèle MNESIS *(Memory NEoStructural Inter-Systemic model*) qui comprend cinq systèmes de mémoire, comme le modèle *SPI* de Tulving. Il spécifie les relations entre les systèmes du SPI de Tulving (Tulving 2001) et inclut les données récentes sur la mémoire de travail de Baddeley (Baddeley 1981; Baddeley 2000). Ce modèle souligne le caractère dynamique et reconstructif de la mémoire humaine.

MNESIS est composé de la mémoire procédurale, des mémoires perceptives, de la mémoire sémantique, de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique. Les mémoires perceptives remplacent le Système de Représentation Perceptif de Tulving, afin d'inclure à la fois les opérations des représentations perceptives conscientes et inconscientes (Schacter 1994).

Ces différents systèmes de mémoire seraient régis par des rétroactions allant de la **mémoire épisodique** à la **mémoire sémantique** et de la mémoire épisodique aux **mémoires perceptives**. La première explique le processus de sémantisation des souvenirs au fil du temps (Cermak 1984). La seconde explique les phénomènes de reviviscence, conscients et inconscients, indispensables à la consolidation mnésique. Ce modèle d'ensemble souligne donc la diversité des mécanismes de la consolidation.

Au centre du modèle se trouve la **mémoire de travail** de Baddeley qui permet le maintien temporaire de l'information avec l'administrateur central, la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et le buffer épisodique (Baddeley 1981; Baddeley 2000). Le buffer épisodique aurait une position stratégique dans le dispositif d'ensemble. Il entretiendrait des interactions avec l'administrateur central et avec la mémoire épisodique.

La **mémoire procédurale**, système d'action, est jointe aux autres systèmes mnésiques par ses liens avec les mémoires sensorielles pour la mémoire procédurale perceptivo-motrice, et avec les systèmes déclaratifs pour la mémoire procédurale cognitive. La mémoire procédurale a une hiérarchie allant du support d'habiletés motrices et perceptivo-motrices à celui d'habiletés perceptivo-cognitives et cognitives. Les interactions avec les systèmes de représentation perceptives et avec la mémoire épisodiques seraient avant tout impliquées lors de la phase d'apprentissage procédural et se distendraient ensuite au cours du processus d'automatisation.

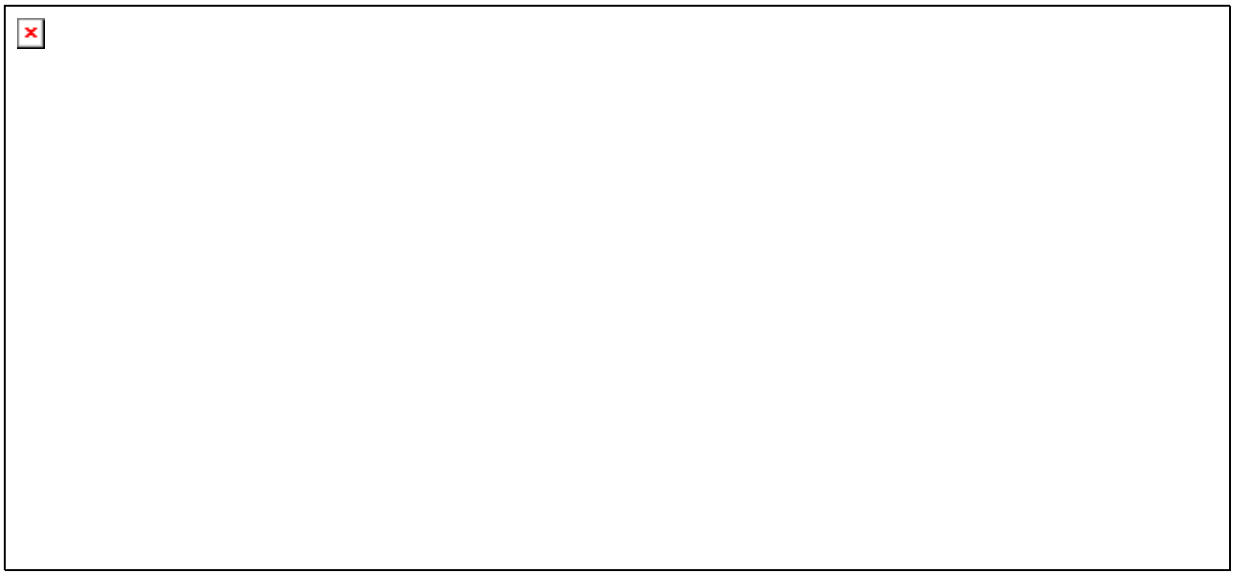


Figure 1 : Modèle MNESIS (Eustache & Desgranges 2008)

Ainsi, la mémoire épisodique est intégrée dans ce multi-système. Son rappel est le rappel mnésique qui permet de remonter dans le temps (Eustache & Desgranges 2008).

1.1.1.3 Acteur vs. Spectateur

Selon Crawley & French, l'individu remonte dans le temps en rappelant les expériences passées et en les visualisant dans leur contexte originel, i.e. avec leur point de vue originel (Crawley & French 2005). Nigro & Neisser (1983) révèlent pourtant qu'un souvenir peut être évoqué (1) en point de vue Acteur, i.e. avec le même point de vue qu'au moment de l'expérience originelle ou (2) en point de vue Spectateur, le souvenir est alors rappelé en revoyant la scène comme si le sujet qui se souvient était filmé (Nigro & Neisser 1983). Robinson & Swanson (1993) montrent par la suite, une modification progressive de la perspective initiale en mémoire en fonction du délai écoulé entre la période d'encodage et la période de rappel (Robinson & Swanson 1993). Le rappel épisodique qui permet de remonter dans le temps, impliquerait donc essentiellement un rappel en point de vue Acteur (Crawley & French 2005).

Evaluation: L'évaluation du point de vue se fait par la tâche Acteur/Spectateur : autoévaluation où le sujet doit indiquer s'il a revu la scène comme à l'époque (Acteur), ou s'il s'est revu dans la scène comme s'il était filmé (Spectateur).

1.1.1.4 Mémoire épisodique associé aux événements spécifiques

Selon Neisser (1986), la réalité de l'environnement serait représentée à différents niveaux de complexité. Les événements similaires ou reliés produiraient un événement étendu (i.e. « extendure »), existant en tant que tel (Neisser 1986). Quand deux événements similaires ont lieu, chacun laisserait une trace indépendante et produirait une troisième trace. Cette troisième trace correspondrait à la conjonction des deux événements. De même, quand deux événements reliés ont lieu, chacun laisserait une trace indépendante et produirait une troisième trace. Cette troisième trace correspondrait à la conjonction des deux événements. Ainsi, un rappel pourrait alors être basé sur la trace d'un des événements spécifiques ou la trace de l'événement étendu.

Williams (1986) distingue trois types d'accès dans la MA (Williams & Broadbent 1986): un accès épisodique, qui correspondrait au rappel d'événements spécifiques, un accès sémantique, un accès au souvenir étendu. L'accès épisodique correspondrait à l'accès à des événements qui se sont déroulés une seule fois et qui durent moins d'une journée. L'accès sémantique correspondrait au rappel des événements répétés. L'accès au souvenir dit 'étendu' correspondrait au rappel des événements qui durent dans le temps (plus d'une journée).

Ainsi, les différents accès se distinguent ici par le contenu des événements rappelés, l'évaluation de ces contenus se fait par hétéro-évaluation. Ni le contexte, ni le niveau de conscience, ni l'imagerie mentale associée au rappel ne sont ici considérés.

Evaluation: Williams propose d'évaluer le rappel en MA selon la spécificité des événements rappelés (Williams & Broadbent 1986). Il introduit le test de Mémoire Autobiographique (Autobiographical Memory Task, AMT, cf. figure 2). L'AMT est de passation rapide (environ une demi-heure), des mots indices sont donnés au sujet avec l'instruction de se rappeler un événement spécifique qui s'est déroulé une seule fois et qui a duré moins d'une journée. Ce test comporte une contrainte de temps puisque le sujet doit rappeler le souvenir dans un délai maximal de 30 ou 60 secondes, selon les études. Il s'agit donc d'une méthode de mot indicés, un indice particulier permet l'accès au souvenir (Galton 1879; Crovitz & Schiffman 1974; Robinson 1976). Ce test a été communément utilisé dans les études des pathologies psychiatriques.

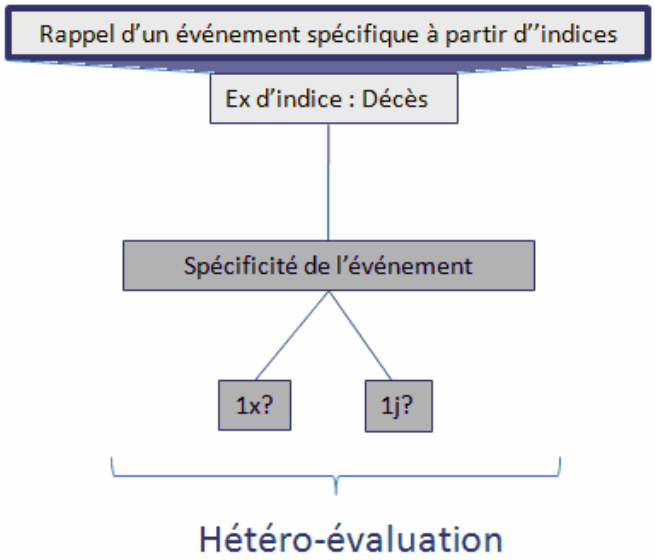


Figure 2 : Schématisation de l'évaluation de la MA par l'AMT (Williams, 1986)
Hétéro-évaluation du contenu de l'événement : « 1x ? »= « L'événement est-il survenu qu'une seule fois ? » ; « 1j ? »= « L'événement a-t-il duré moins d'une journée ? »

1.1.1.5 Modèle hiérarchique du rappel autobiographique

Linton (1986) étudie la construction du rappel et observe l'effet de récence et l'effet de primauté (Linton 1986): les souvenirs récents (de moins d'un an) sont rappelés par catégories d'événements, avec une évocation chronologique à l'intérieur de chaque catégorie.

Selon Linton (1975), la MA serait composée de plusieurs niveaux d'abstraction (Linton 1975):

1. **La tonalité émotionnelle :** le niveau le plus général.
   Tous les événements sont classifiables sur la base de leur tonalité affective. La tonalité affective serait un élément très générique de faible indice de récupération.
2. **Les thèmes et sous-thèmes :**
   Renvoient aux grandes orientations et aspects unificateurs de la vie personnelle.
3. **Les événements étendus:**
   Ce sont des unités plus petites et plus limitées dans le temps que les thèmes, composés d'ensembles d'actions et de situations impliquant l'individu.
4. **Les événements ou épisodes :**
   Ce sont les épisodes impliquant l'individu. Les épisodes pourraient à eux seuls présenter une cohérence et être compris isolément (en l'absence d'information du niveau inférieur ou supérieur) ; même s'ils sont généralement inclus dans les extendures, ils peuvent exister indépendamment des aspects unificateurs de la vie.
5. **Les épisodes répondant aux questions Où? Qui? Quoi?**
6. **Les détails** tels que les couleurs, sons, textures et localisations.

Les niveaux 5 et 6 rejoignent donc l'événement spécifique de Williams et le rappel épisodique de Tulving.

Les études de Linton ont été basées sur des tests autobiographiques introspectifs. Bien que ce type de méthode ne soit plus d'actualité, sa description du contenu et du mode de rappel de ce contenu est extrêmement proche du concept actuel du système de mémoire du Self (Self Memory System).

1.1.1.6 Le système de mémoire du Self

Rapaport dans une revue classique de la relation émotions - souvenirs, indiquait que la mémoire devrait être considérée « non comme une capacité à recevoir des impressions une fois vécues, mais comme une intégration des impressions au sein de son identité avec une reviviscence en accord avec les besoins de son identité » (Rapaport 1953). Selon le modèle du système de mémoire du self (« Self Memory System » ; (Conway & Pleydell-Pearce 2000)), le processus de récupération du souvenir repose sur une habileté à rappeler des éléments qui composent le self. Il s'agit d'une reconstruction du souvenir à l'aide de connaissances de base en fonction des objectifs de vie. L'expérience originelle contribuerait seulement partiellement à l'expérience subjective du souvenir. Les processus de rappel en MA seraient organisés, dans le sens de Linton, de façon hiérarchique sur différents niveaux allant des informations les plus

générales aux plus spécifiques. Le souvenir serait sans cesse reconstruit de façon dynamique à partir de trois types de connaissance emboîtés, de niveau croissant de spécificité: *les périodes de vie, les événements généraux et les détails spécifiques (« Event Specific Knowledge »).* Cette reconstruction serait régie par l'activité du self-exécutif (*« Working Self »*).

Dans la configuration de ce système de mémoire, il existe deux types d'accès au souvenir autobiographique : (1) un accès contrôlé qui implique une collection d'informations activées ou reconstruites pendant une tâche contrôlée de rappel. (2) un accès incontrôlé, qui saute les différentes étapes du système de MA et peut induire un accès direct aux détails phénoménologiques du souvenir (ESK) (Conway 2003).

Le self-exécutif du système de mémoire du self crée un pont entre la mémoire des événements de vie actuels et la mémoire des connaissances et événements autobiographiques anciens. Lors de la reconstruction du souvenir, le self-exécutif gère le problème de garder actif les objectifs à court et à long terme. Le self-exécutif fonctionne comme la mémoire de travail, gestionnaire général des fonctions cognitives, décrit par Baddeley (Baddeley 1981; Baddeley 2000): il gère le maintien et l'ordre de priorité des objectifs actifs. Sa fonction principale est de moduler l'acquisition comme le rappel des souvenirs en fonction des objectifs actifs. Le modèle de Conway et Pleydell Pearce (2000) propose une hiérarchisation non seulement pour les étapes de reconstruction contrôlée du souvenir mais également pour les objectifs de vie (Conway & Pleydell-Pearce 2000). Cette hiérarchie complexe des objectifs serait gérée par des feedbacks positifs et négatifs imbriqués, présents dans différents niveaux de spécificité des souvenirs (Carver & Scheier 1982). Le self-exécutif serait régi par le principe de la cohérence du self (« self-coherence ») (Conway et al. 2004). Cette influence du besoin de cohérence, comme force directrice, agit au moment de l'encodage de l'événement, en rappel post-encodage, et lors du ré-encodage. Elle module l'accessibilité des souvenirs ainsi que leurs contenus.

Le système de mémoire du self serait donc à l'origine du maintien de **cohérence** et **continuité** entre l'état désiré et l'état actuel en tenant compte du passé et de l'identité de l'individu.

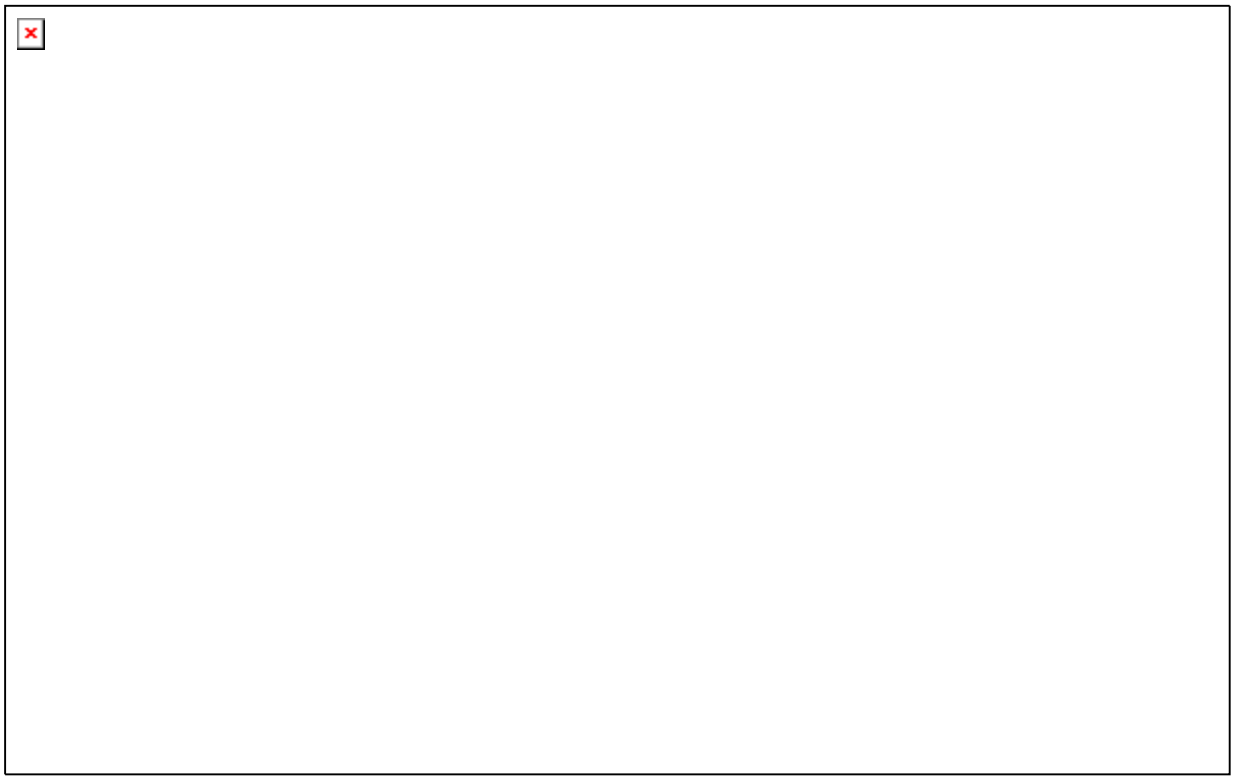


Figure 3 : Schématisation du système de mémoire du self -Self Memory System- (Conway, 2000, 2004)
ESK=Event Specifique Knowledge

Evaluation: Piolino et al. (2000) proposent une évaluation de l'habilité à rappeler les souvenirs- le Test d'Evaluation de la Mémoire du Passé lointain autobiographique: TEMPau- qui répond au modèle du système de mémoire du self (Piolino et al. 2000).

Cette évaluation prend en compte les spécificités des périodes de vie (Conway), la reviviscence associée au rappel (Tulving), le point de vue associé au souvenir rappelé (Neisser) et l'accès au dernier niveau de la mémoire du self, les détails phénoménologiques spécifiques (Conway). Classiquement cette évaluation est une méthode de mots indicés.

***

Le REMA contrôlé est donc le processus qui permet de remonter dans le temps par l'accès contrôlé au dernier niveau du système de la mémoire du self. Il crée ainsi un rappel d'un événement spécifique avec des détails phénoménologiques du contexte d'encodage, une conscience autonoétique et une visualisation de la scène en point de vue Acteur. Le REMA serait en interaction étroite avec le self- exécutif.

Le REMA contrôlé nécessite donc l'inter-fonctionnalité de différentes capacités cognitives, incluant en particulier les fonctions exécutives (mémoire de travail, inhibition, flexibilité). Il faut souligner ici la possibilité de rappel incident du souvenir suscité par des indices contextuels permettant l'accès direct au souvenir. Ce type de rappel est bien moins

'effortful' que le rappel contrôlé et consomme moins de ressources cognitives. Il échappe au contrôle du self-exécutif et peut être à l'œuvre par exemple dans les souvenirs intrusifs.

1.1.2 Accessibilité des souvenirs

1.1.2.1 Courbe de Rubin (1986)

L'accessibilité des souvenirs est également dépendante de l'âge lors de l'encodage. Rubin et al (1986) ont observé une différence d'accessibilité des souvenirs selon les périodes de vie durant lesquelles se sont produits les événements (Rubin et al. 1986). La quantité de souvenirs accessibles selon l'âge d'encodage suivrait une courbe bimodale pour les personnes de plus de 50 ans, notamment par le biais de trois effets : (1) l'amnésie infantile jusqu'à l'âge de 4-5 ans, (2) le pic de réminiscence entre 10-30ans et (3) l'effet de récence pour la période qui précède le rappel (qui correspond à l'effet de primauté de Linton). Lorsque les périodes de vies ne sont pas imposées au rappel, 80% des souvenirs rappelés correspondent à la période la plus accessible : la période de vie récente (les 12 derniers mois).

Figure 4 : Quantité de souvenirs accessible selon la période d'encodage de l'événement (Rubin et al. 1986)

1.1.2.1.1 Amnésie infantile

Les adultes peuvent très rarement se rappeler les événements qui se sont produits avant l'âge de 3 ans, les rappels commenceraient entre 3 et 6 ans (Rubin & Schulkind 1997; Wetzler & Sweeney 1986). Les enfants avant 3 ans peuvent pourtant rappeler des événements passés (Newcombe et al. 2007).

L'explication de ce phénomène n'est pas encore clarifiée : il pourrait s'agir d'une influence des facteurs sociolinguistiques sur le développement de la mémoire, ou être directement dû au développement neurocognitif de la mémoire chez l'enfant (Piolino et al. 2007; Wang 2003; Wang et al. 2007). Selon Wheeler et al. (1997) la fin de l'amnésie infantile correspondrait au développement de la conscience autonoétique chez l'enfant qui n'émergerait pas avant 4-5 ans et dépendrait de la maturité des lobes préfrontaux (Wheeler et al. 1997). Cette capacité se développerait entre 4 à 6 ans, l'enfant devenant capable de se souvenir d'un événement comme d'une expérience personnellement vécue en revivant la source d'encodage.

1.1.2.1.2 Pic de réminiscence

Le pic de réminiscence est lié aux âges d'encodage de 10 à 30 ans (Rubin & Schulkind 1997; Fitzgerald 1996). Deux explications se confrontent : (1) il y aurait un mécanisme d'encodage spécifique (encodage profond) ou (2) un mécanisme particulier de récupération (spécificité des indices). Ceci pourrait être dû à l'effet de primauté (Jansari & Parkin 1996), i.e. la richesse événementielle de cette période de vie (quantitative et qualitative) avec l'occurrence de nombreuses premières expériences (Robinson 1992). Les souvenirs du pic de réminiscence sont importants pour la formation et le maintien d'un sentiment d'identité stable, cette période correspondrait à une consolidation du self (Conway & Pleydell-Pearce 2000; J. Fitzgerald 1996).

L'évaluation des souvenirs selon cette courbe de Rubin a été proposée par plusieurs chercheurs : Borrini (1989); Kopelman (1989), Piolino (2000) (Piolino et al. 2000; Borrini et al. 1989; Kopelman et al. 1989).

1.2 Point de vue, self et rappel autobiographique

Nous avons des représentations mentales de nos traits de caractère et des théories implicites sur la stabilité de ces traits de caractère (Neisser 1978; Ross et al. 1989). La motivation à penser son 'self' de façon positive pousse les individus à rappeler sélectivement les événements qui démontrent le caractère qu'ils désirent (Parrott & Sabini 1990). L'individu tend à souligner l'aspect passé du négatif qui rendrait le self présent plus positif (Wilson & Ross 2003). Le point de vue associé au souvenir est intimement lié à perception du self actuel et passé (Libby & Eibach 2002) et pourrait donc avoir un rôle prépondérant dans la sensation d'un self actuel positif (Sharot et al. 2007).

L'accès à une image mentale visuelle constitue une caractéristique indissociable du rappel en MA (Brewer 1992; Brewer 1996; Johnson et al. 1988) et est très lié au sentiment de

reviviscence (Rubin et al. 2003; Rubin & Siegler 2004). Tout rappel d'événement spécifique évoque une imagerie mentale qui implique un point de vue donné.

1.2.1 Rappel autobiographique en point de vue Acteur

Lors du rappel autobiographique en point de vue Acteur, les souvenirs sont rappelés avec leurs points de vue originels. Les deux-tiers des souvenirs rappelés spontanément sont associés au point de vue Acteur (Neisser 1978).

1.2.1.1 Encodage

D'après les résultats de Nigro & Neisser (1983), le point de vue lors du rappel est entre autre dépendant des caractéristiques de l'événement encodé (Nigro & Neisser 1983). Ils ont demandé à des sujets de rappeler des événements spécifiques associés à huit situations différentes. Les sujets ont ensuite évalué le niveau émotionnel associé à chaque événement, le niveau de focalisation sur soi (self-focus) et le point de vue avec lequel ils ont rappelé l'événement. Les événements moins stressants, moins émotionnels au moment de l'encodage ont été majoritairement associés à un rappel en point de vue Acteur. Le temps écoulé entre l'événement et le rappel a également un impact sur le point de vue: les souvenirs d'événements récents sont majoritairement associés au point vue Acteur (Nigro & Neisser 1983). Ce résultat a été confirmé dans de nombreuses études (Terry & Barwick 1995; Talarico et al. 2004; Berntsen & Rubin 2006).

1.2.1.2 Rappel

Les souvenirs rappelés spontanément en point de vue Acteur sont associés à une focalisation sur le contexte (Frank & Gilovich 1989). Robinson & Swason (1993), après avoir constaté que les sujets sont capables de changer de point de vue, ont étudié l'impact de ce changement de point de vue sur l'expérience affective associée au rappel de l'événement (Robinson & Swanson 1993). Le point de vue Acteur est associé à un rappel avec une forte sensation de reviviscence de l'événement et une plus forte imagerie mentale de l'événement (Berntsen & Rubin 2006; Frank & Gilovich 1989). Pourtant, le changement du point de vue Spectateur vers le point de vue Acteur n'a pas d'effet (Robinson & Swanson 1993). Libby a mené des études expérimentales où un point de vue est imposé pour voir l'effet de ce point de vue sur les liens entre 'self actuel' et 'self de l'événement passé'(Libby & Eibach 2002; Eibach et al. 2003; Libby et al. 2005; Libby et al. 2007). Libby demande aux sujets de voir un événement personnellement vécu en point de vue Acteur, les aide à maintenir le point de vue

Acteur en posant des questions, puis demande aux sujets de remplir une échelle de 0 à 10 pour indiquer à quel point ils estiment avoir changé depuis l'événement. :

1. Pouvez-vous voir des meubles dans la salle?
2. Pouvez-vous voir des fenêtres dans la salle?
3. Pouvez-vous voir des choses accrochés au mur?
4. Pouvez-vous voir quelqu'un d'autre dans la salle?
5. Dans ce cas, pouvez-vous voir ce qu'il porte?

Lorsque les sujets voient expérimentalement le souvenir rappelé en point de vue Acteur (quel que soit leur point de vue spontané) ils estiment avoir peu changé entre l'événement et le rappel. Le point de vue pourrait donc avoir un rôle majeur dans le maintien de la continuité et de la cohérence du self.

1.2.2 Rappel autobiographique en point de vue Spectateur

Lors du rappel autobiographique en point de vue Spectateur, les souvenirs sont rappelés en prenant le point de vue d'un observateur de la scène, comme si la personne qui rappelle le souvenir se regardait dans l'événement comme dans un film. Un tiers du rappel spontané des souvenirs est associé au point de vue Spectateur (Neisser 1978).

1.2.2.1 Encodage

Les événements les plus stressants et émotionnellement intenses impliquent un self focus élevé et sont souvent associés à un rappel en point de vue Spectateur (Nigro & Neisser 1983). Les souvenirs associés à un niveau de conscience de soi élevé (situation humiliante, ou situation avec sensation de fierté) sont aussi rappelés en point de vue Spectateur plutôt qu'en point de vue Acteur (D'Argembeau & Van der Linden 2008). L'aspect émotionnel de l'encodage influencerait donc vers un rappel en point de vue Spectateur. Cet effet de l'encodage pourrait être à l'origine des résultats observés chez les phobiques sociaux, qui tendent à privilégier le point de vue spectateur lors de rappel de situations sociales qui leurs sont anxiogènes (Coles et al. 2001). Concernant l'impact de l'intervalle temps entre l'événement et le rappel : les souvenirs d'événements anciens sont majoritairement associés au point de vue Spectateur (Nigro & Neisser 1983; Terry & Barwick 1995; Talarico et al. 2004; Berntsen & Rubin 2006).

1.2.2.2 Rappel

Frank & Gilovich (1989) ont constaté que les souvenirs évoqués spontanément en point de vue Spectateur étaient associés à une focalisation sur soi (Frank & Gilovich 1989). Lors de l'évocation des souvenirs en point de vue spectateur, les sujets s'attribuaient plus de

responsabilité à eux-mêmes. D'après Robinson & Swason (1993), le changement du point de vue Acteur au point de vue Spectateur diminue l'intensité émotionnelle (Robinson & Swanson 1993). Le point de vue Spectateur est associé à un rappel avec une plus faible sensation de reviviscence de l'événement et une plus faible imagerie mentale (Berntsen & Rubin 2006; Frank & Gilovich 1989). Les individus qui changent beaucoup expriment un sentiment de dés-identification à leur self passé (Goodman 1979). La sensation de 'non-moi' apparait dans divers domaines : rétablissement d'une addiction, diagnostic de cancer. Un changement du self peut pousser l'individu à voir son passé comme s'il provenait d'une personne différente. Les individus tendent alors à rappeler les événements du passé avec un point de vue Spectateur (Libby & Eibach 2002; Eibach et al. 2003; Libby et al. 2005; Libby et al. 2007).

Comme pour le point de vue Acteur, en point de vue Spectateur Libby aide les sujets à maintenir le point de vue Spectateur en posant des questions, puis demande aux sujets de remplir une échelle de 0 à 10 pour indiquer à quel point ils estiment avoir changé depuis l'événement.

1. Pouvez-vous voir ce que vous portiez?
2. Pouvez-vous voir ce que vous faisiez?
3. Pouvez-vous voir votre expression faciale?
4. Pouvez-vous voir comment vous aviez coiffé vos cheveux?
5. Pouvez-vous voir si vous étiez début ou assis?

Quel que soit le type d'événement rappelé (Libby & Eibach 2002; Eibach et al. 2003; Libby et al. 2005; Libby et al. 2007), le point de vue influence la perception du changement. Le point de vue Spectateur procure une sensation de changement plus élevé que le point de vue Acteur.

Les sujets seraient dans un mode analytique de focalisation sur soi pour les événements où ils estiment avoir changé, du fait qu'ils essaieraient durant le rappel de donner du sens et de s'expliquer les incohérences de leur passé (Ross et al. 1989). Ce serait ainsi la recherche de sens qui pousserait les individus à voir leur souvenir en point de vue Spectateur. Ce qui expliquerait les résultats étonnants de Libby & Eibach où le point de vue Spectateur était aussi privilégié lors de questionnement sur la sensation de similarité entre ce qu'ils étaient lors de l'événement et ce qu'ils sont actuellement lors du rappel de cet événement (Libby et al. 2005), alors qu'il apparait clairement que le rappel spontané en point de vue Spectateur est associé à une sensation de différence entre le self actuel et le self passé (Libby & Eibach 2002; Goodman 1979).

La sensation de changement associé au rappel en point de vue Spectateur rejoint l'impact de l'intervalle temps : plus l'événement est lointain plus le 'self du souvenir' tendra à

être différent du ‘self actuel’ et plus l’individu rappellera le souvenir en point de vue Spectateur. Le point de vue spectateur permet ainsi de créer une distance spatiale et temporelle subjective entre le self passé et le self actuel.

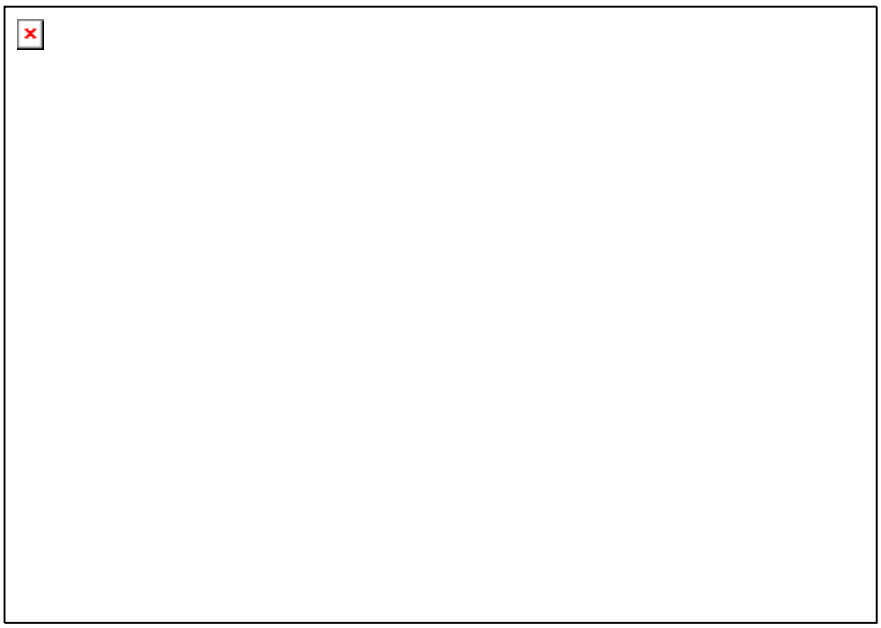


Figure 5 : Synthèse des éléments associés à un rappel en point de vue Acteur et en point de vue Spectateur

Le point de vue associé au rappel est donc très complexe dans sa dépendance au mode d’encodage, au mode de rappel, au contenu de rappel, et au self actuel. Elle semble non seulement avoir un sens dans son mode de rappel spontané, mais elle est aussi expérimentalement malléable et influence le contenu du rappel sur la construction de la cohérence du self.

1.3 La dépression comme modèle d'étude de rappel autobiographique et du point de vue associé

Au delà des pathologies neurologiques avec déficit mnésique telle que la maladie d'Alzheimer (Gilboa et al. 2005), la mémoire autobiographique est aussi touchée dans les affections psychiatriques : la schizophrénie (Danion et al. 2005; Danion et al. 2007), le syndrome de stress post-traumatique (McNally et al. 1995; Jelinek et al. 2009) ou la dépression majeure (Williams et al. 2007).

1.3.1 Physiopathologie de la dépression

Le diagnostic d'un épisode dépressif majeur selon le DSM-IV est basé sur la persistance d'un état de tristesse en association avec des troubles de l'attention, de la motivation, des troubles moteurs et de la rapidité mentale, du sommeil, de l'appétit et de la libido. On peut observer également une anhédonie, des signes d'anxiété, de culpabilité excessive ou inappropriée, des idées de mort récurrentes avec des idées suicidaires (Spitzer et al. 1992).

Le stress est un élément précipitant la survenue d'une dépression (Kendler et al. 1995; Robbins 1984). Des études récentes soulignent le rôle des expériences traumatiques précoces (ex. abus et négligence physique) qui contribueraient à augmenter la vulnérabilité à développer des troubles affectifs variés (Heim et al. 2000; Kaufman et al. 2000; López et al. 1999; McEwen 2000; Lyons et al. 2000; Shively et al. 1997). L'association entre événement stressant et épisode dépressif majeur est plus forte pour le premier épisode que pour les épisodes qui suivent (Kessler 1997). Les effets du stress pourraient également être modulés par des facteurs génétiques (Caspi et al. 2003) mais la nature précise de ces facteurs génétiques de vulnérabilité reste à déterminer (Anisman et al. 2008; Derijk et al. 2008).

L'anomalie d'un neurotransmetteur unique qui expliquerait à lui seul la physiopathologie de la dépression, n'a pas été identifiée (Bauer & Frazer 1994). Il a été reporté des changements dans la neurotransmission liée à la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine, l'acétylcholine (Arango et al. 1997; Caldecott-Hazzard et al. 1991; Klimek et al. 1997; Stancer et al. 1987). De même le rôle des systèmes opioides, glutamatergiques et GABAergiques a été évoquée dans les troubles de l'humeur. Finalement les seconds messagers intracellulaire, la transcription des gènes (ex. CREB, BDNF) impliqués dans la résilience cellulaire, les facteurs neurotrophiques, et la neurogénèse seraient aussi mis en jeu dans la dépression et la réponse aux antidépresseurs (Duman 2002; Jacobs et al. 2000; Manji & Chen 2000). Bien que tous ces éléments soient perturbés, l'étude des mécanismes noradrénergique et sérotoninergique (5HT)

ont dominé la littérature sur la neurobiologie de la dépression. Cet intérêt provient en outre de l'action préférentielle des antidépresseurs sur ces neurotransmetteurs.

A l'heure actuelle il existe un fossé entre ces études neurobiologiques dans la dépression et l'étude des dimensions symptomatiques de la dépression. La neuroimagerie cérébrale permet de relier de manière un peu plus précise ces symptômes aux structures cérébrales. Les études de neuroimagerie cérébrale structurale et fonctionnelle dans la dépression impliquent un vaste réseau cérébral cortico-limbique comprenant en particulier l'hippocampe, l'amygdale, le cortex préfrontal dorsolatéral, ventrolatéral et médian, le cortex cingulaire ainsi que les ganglions de la base (Mayberg 2003). Les anomalies de coopération cortico-limbique seraient associés aux perturbations de l'humeur, au ralentissement dépressif et aux troubles cognitifs de la dépression (Mayberg 2003).

Les études cognitives montrent que l'ensemble des fonctions exécutives (au sens de Myiake, (Miyake, Emerson et al. 2000; Miyake, Friedman et al. 2000) sont touchées chez les patients déprimés. La dépression est associée à un déficit de l'inhibition, de la réactualisation en mémoire de travail et de la flexibilité cognitive (Fossati et al. 2004; Harvey et al. 2005; Fossati et al. 2003; Fossati et al. 2002). Longtemps considérés comme un épiphénomène de la symptomatologie dépressive, reflétant les problèmes de motivation des patients déprimés, les difficultés exécutives et mnésiques sont maintenant envisagées comme essentielles à la définition de la dépression et surtout essentiels à la compréhension de sa physiopathologie (Christensen et al. 1997; Veiel 1997; Zakzanis et al. 1998).

1.3.2 Déficit de rappel autobiographique & dépression

L'étude du REMA dans la dépression s'est longtemps limitée à l'étude du rappel de souvenirs autobiographiques spécifiques en un temps limité à partir de l'AMT. Dans ces études un souvenir spécifique est un souvenir qui s'est déroulé une seule fois et qui a duré une journée.

Dès 1986, Williams constate que les personnes suicidaires ainsi que les personnes déprimées (1988) en phase aiguë ont un déficit de rappel de souvenirs spécifiques (Williams & Broadbent 1986; Williams & Scott 1988). La dépression est associée à une surgénéralisation marquée par un rappel catégoriel, c'est-à-dire essentiellement un rappel d'événements répétés (ex : aller au restaurant universitaire). La tendance à rappeler des souvenirs catégoriels dans la dépression est un effet robuste qui a été constamment confirmé ces vingt dernières années (Williams et al. 2007).

Plusieurs facteurs contribuent au trouble de MA dans la dépression. En phase aiguë dépressive, le déficit de MA est associé à un défaut de résolution de problèmes (Goddard et al. 1996). Toutefois, l'amélioration du niveau de spécificité mnésique des patients déprimés n'améliore pas leur capacité de résolution de problème (Goddard et al. 2001). Le déficit de MA est également associé au déficit des fonctions exécutives (Dalgleish et al. 2007), à la présence de souvenirs intrusifs (Brewin et al. 1999), à l'évitement fonctionnel des souvenirs (en particulier les souvenirs à valence émotionnelle négative) ainsi qu'à une rumination excessive (Sutherland & Bryant 2007; Crane et al. 2007).

Ces facteurs sont résumés dans le modèle CAR-FA-X proposé par Williams et al (2007). Trois mécanismes sont mis en avant (Figure 6) :

(1) **L'évitement fonctionnel *(Functional Avoidance)*:** l'évitement fonctionnel correspond à la stratégie (consciente ou inconsciente) de l'individu ayant eu l'expérience d'événements douloureux et/ou stressant d'éviter de rappeler les détails phénoménologiques d'un autre événement qui, par le biais de liaisons (Berntsen 1998; Mace 2006), engendrerait le rappel de l'événement douloureux ou stressant. Ceci n'expliquerait pas le déficit pour les souvenirs positifs.

(2) **La rumination analytique *(CApture/Rumination)*:** Le déficit de rappel de souvenirs spécifiques pour les événements positifs pourrait être induite par la capture des ressources cognitives. Cette capture serait due à une rumination analytique sur certain self-schémas négatifs constamment décrite dans la dépression (Beck et al. 1979). La rumination analytique bloquerait alors les patients déprimés dans un rappel des connaissances conceptuelles liées au self.

(3) **Le déficit de ressources exécutives *(reduced eXecutive resources)*:** Comme nous l'avons vu, le processus de rappel autobiographique est très 'effortful' ce qui créerait un déficit de ressources exécutives induisant le déficit de rappel d'événement spécifique.

Ces trois mécanismes seraient donc inbriqués pour induire le déficit de rappel autobiographique duquel découlerait un déficit de résolution de problème.

Les troubles de mémoire autobiographique pourraient également jouer un rôle pronostic dans la dépression. En 1993, Brittlebank et al. font passer l'AMT à 22 patients déprimés en phase aiguë, et suivent ces patients durant six mois (Brittlebank et al. 1993). Cette étude longitudinale montre que le défaut de rappel de souvenirs spécifiques - spécialement pour les indices à valence émotionnelle positive - est très fortement corrélé à l'absence de rémission clinique après 6 mois de suivi. Par ailleurs, Mackinger a évalué l'AMT chez les patientes en rémission de dépression. Les patientes en rémission de dépression avaient un déficit de rappel

de souvenirs spécifiques. Ce déficit de MA de la dépression serait donc stable au fil du temps (Mackinger et al. 2000).

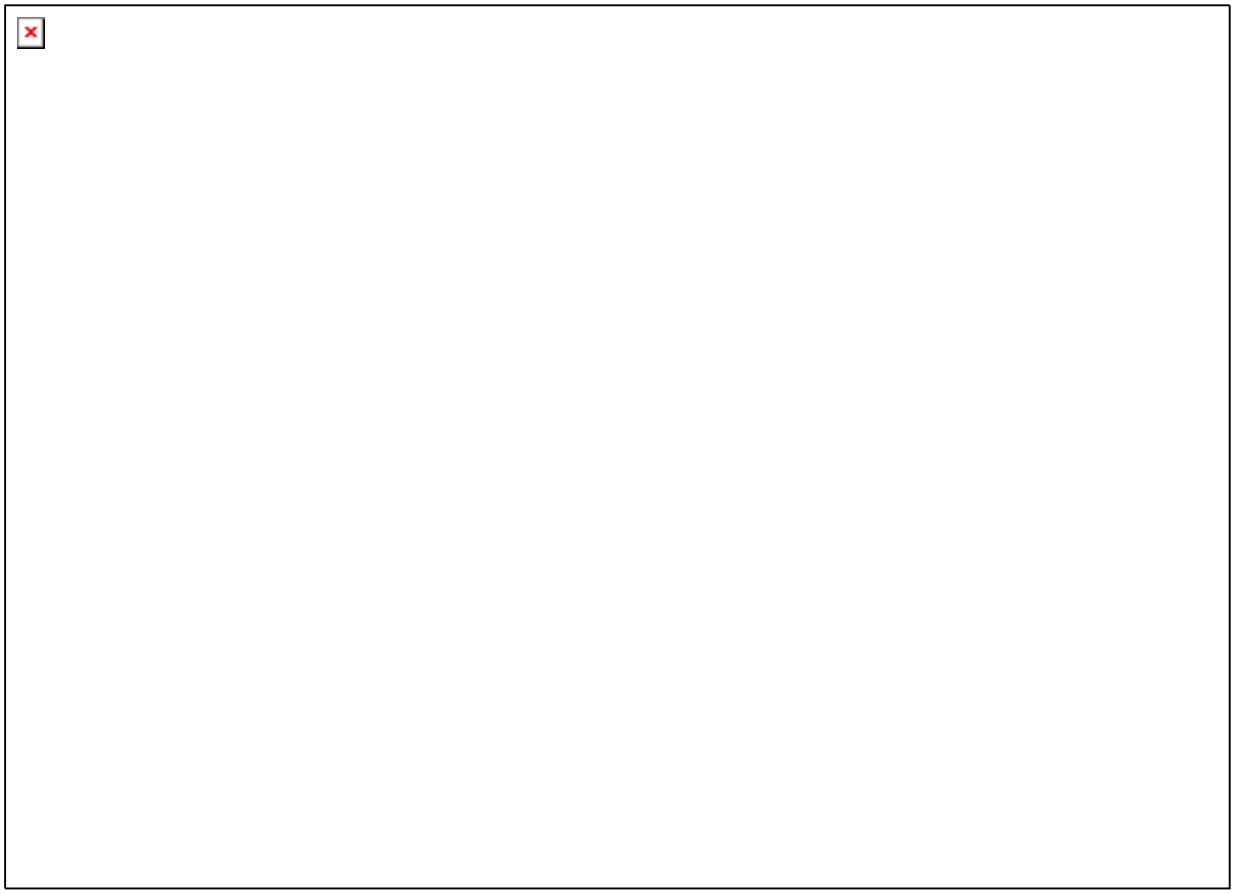


Figure 6 : Déficit de REMA dans la dépression
Blocage de la construction du rappel au niveau des événements généraux du Système de mémoire du self. Blocage expliqué selon Williams et al. (2007) par le déficit des fonctions éxécutives, la tendance à l'évitement fonctionnel et la tendance à la rumination.

Il faut remarquer que l'AMT, utilisé dans toutes les études précitées, présente une contrainte temporelle, le sujet n'ayant droit qu'à 30s ou 60s au moment du rappel. Le ralentissement psychomoteur de la dépression pourrait donc également contribuer aux déficits de MA des patients déprimés. De plus l'AMT ne nous indique pas si les sujets sont capables de remonter dans le temps et capables de revivre l'événement spécifique qu'ils rappellent en revoyant la scène originelle. On ne peut donc considérer que ces études aient réellement testé le REMA dans la dépression.

1.3.3 Déficit de point de vue & dépression

Une première étude au sein de notre laboratoire a évalué le REMA chez des déprimés en phase aigüe, en utilisant le TEMPau chez 21 patients comparé à 21 contrôles appariés (Lemogne et al. 2006). Les résultats de cette étude montrent un déficit très significatif chez les

patients pour le REMA (Spécificité de l'événement + des détails, la sensation de reviviscence, i.e. la réponse 'je me souviens' et un déficit significatif pour le point de vue Acteur (les patients déprimés évoquant préférentiellement les souvenirs positifs sur un mode spectateur). L'ensemble de ces déficits étaient plus marqués pour les événements avec une valence émotionnelle positive. Cette première étude confirmait l'hypothèse d'un déficit global du REMA dans la dépression.

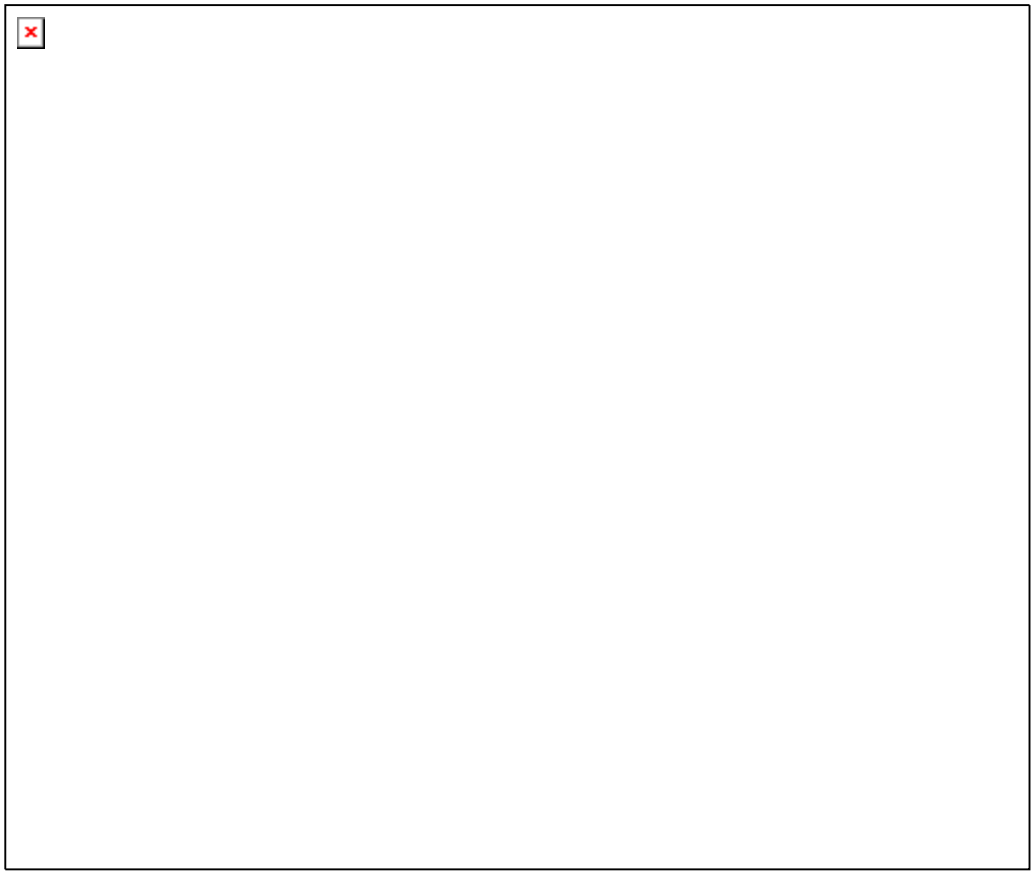


Figure 7 : Résultats issus de l'article de Lemogne et al. (2006)

Le déficit du rappel des événements en point de vue Acteur, ici spécifiquement pour les événements positifs, a été confirmé par Kuyken & Howel (2006) avec l'AMT modifié chez les adolescents (Kuyken et al. 2006). Cette étude évaluait la signification personnelle, l'imagerie mentale, la récence, le contrôle de la source et le point de vue associé aux souvenirs rappelés. En ce qui concerne le point de vue, les adolescents déprimés comparés aux adolescents n'ayant jamais été déprimés rappelaient significativement plus de souvenirs en point de vue spectateur et significativement plus de souvenirs de la période récente. Ces souvenirs rappelés étaient évalués comme préférentiellement associés à des sensations négatives et comme personnellement plus significatif.

Tout se passe comme si les patients déprimés étaient bloqués au deuxième niveau du système de mémoire du self proposé par Conway avec une impossibilité d'accès au dernier niveau (Conway & Pleydell-Pearce 2000).

1.3.4 Etude 1. Le déficit du point de vue acteur pour les souvenirs positifs caractérise le rappel autobiographique des patients déprimés en rémission.

1.3.4.1 Objectif

L'objectif de cette étude est d'étudier le REMA chez des patients déprimés en rémission complète de leur dépression en comparaison à des sujets contrôles appariés.

1.3.4.2 Hypothèse

D'une part le déficit de MA observé par l'AMT dans la dépression serait stable au fil du temps; d'autre part, le déficit de l'AMT correspondrait à un déficit global du REMA. Nous faisons donc l'hypothèse d'un déficit global du REMA chez les patients déprimés en rémission complète. Ce déficit global inclurait le déficit significatif de Spécificité de l'événement + des détails, le déficit significatif de sensation de reviviscence, et le déficit significatif pour le point de vue Acteur.

1.3.4.3 Méthode

Nous avons utilisé le *TEMPau modifié* explorant la capacité des sujets à récupérer des événements personnels spécifiques détaillés en fonction de cinq périodes de vie : la période de l'enfance et de l'adolescence (0-17ans), la période de jeune adulte (18-30ans), au-delà de 30 ans, les cinq dernières années exceptés les douze derniers mois ; les douze derniers mois. Le TEMPau modifié comprend : 1) l'autoévaluation de l'état de conscience (R/K/G) pour le contenu émotionnel, le contenu factuel (quoi), le contenu spatial (où) et le contenu temporel (quand) (Guillery et al. 2000); 2) l'autoévaluation du point de vue associée au souvenir (Acteur/Spectateur, (Nigro & Neisser 1983; Robinson & Swanson 1993)) et 3) l'hétéro-évaluation du niveau de spécificité du souvenir prenant en compte la spécificité des détails et les détails phénoménologiques. Le TEMPau, de passation assez longue, dure environ 90 à 120 minutes par sujet. Après transcription écrite des souvenirs, la cotation de la spécificité est réalisée en aveugle par deux cotateurs extérieurs.

Nous avons modifié le TEMPau en remplaçant les mots indicés par l'indication de la valence et de la période de vie comme seuls éléments de départ de la construction du souvenir (cf. figure 8, étude1). La valence affective est généralement reconnue comme un indice faible

de récupération (Linton). De même la période de vie est considérée comme une étape initiale du rappel contrôlé selon Conway), Nous avons donc proposé aux patients et aux témoins une tâche mnésique avec un niveau moyen de difficultés.

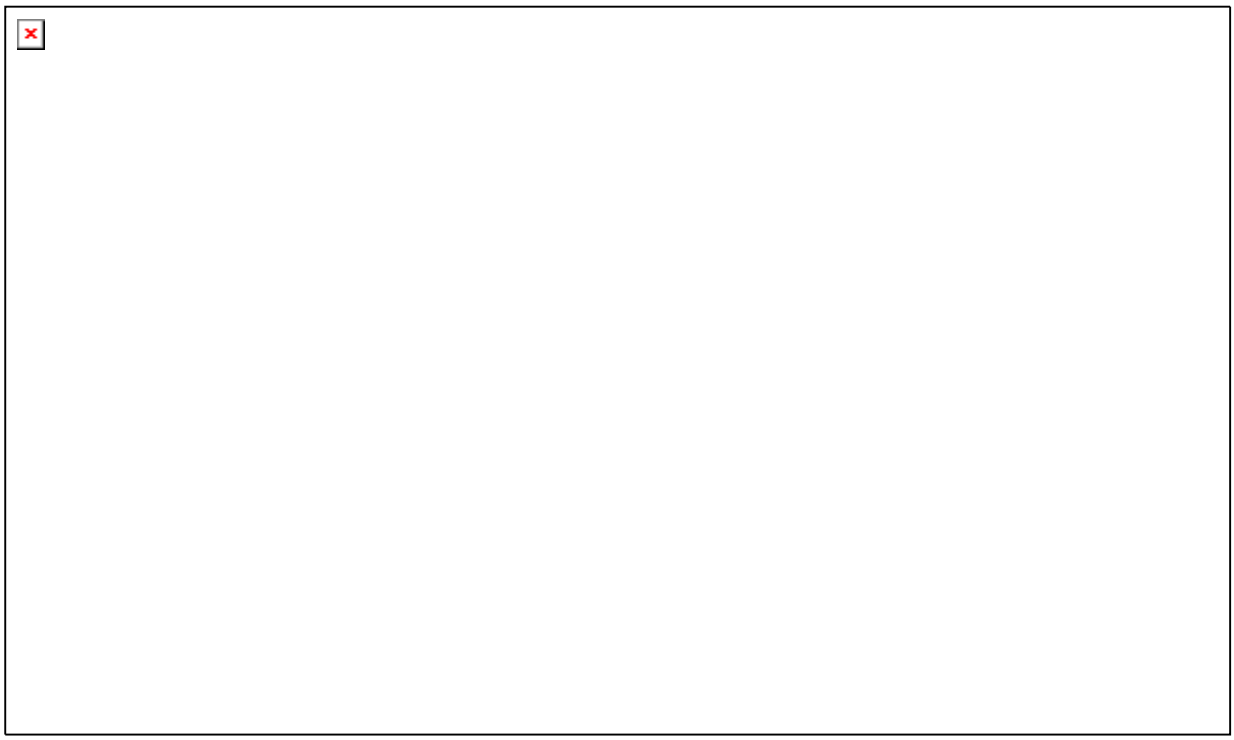


Figure 8 : Schématisation de la méthode du TEMPau modifié (Piolino et al. 2000; Lemogne et al. 2006; Piolino et al. 2007)

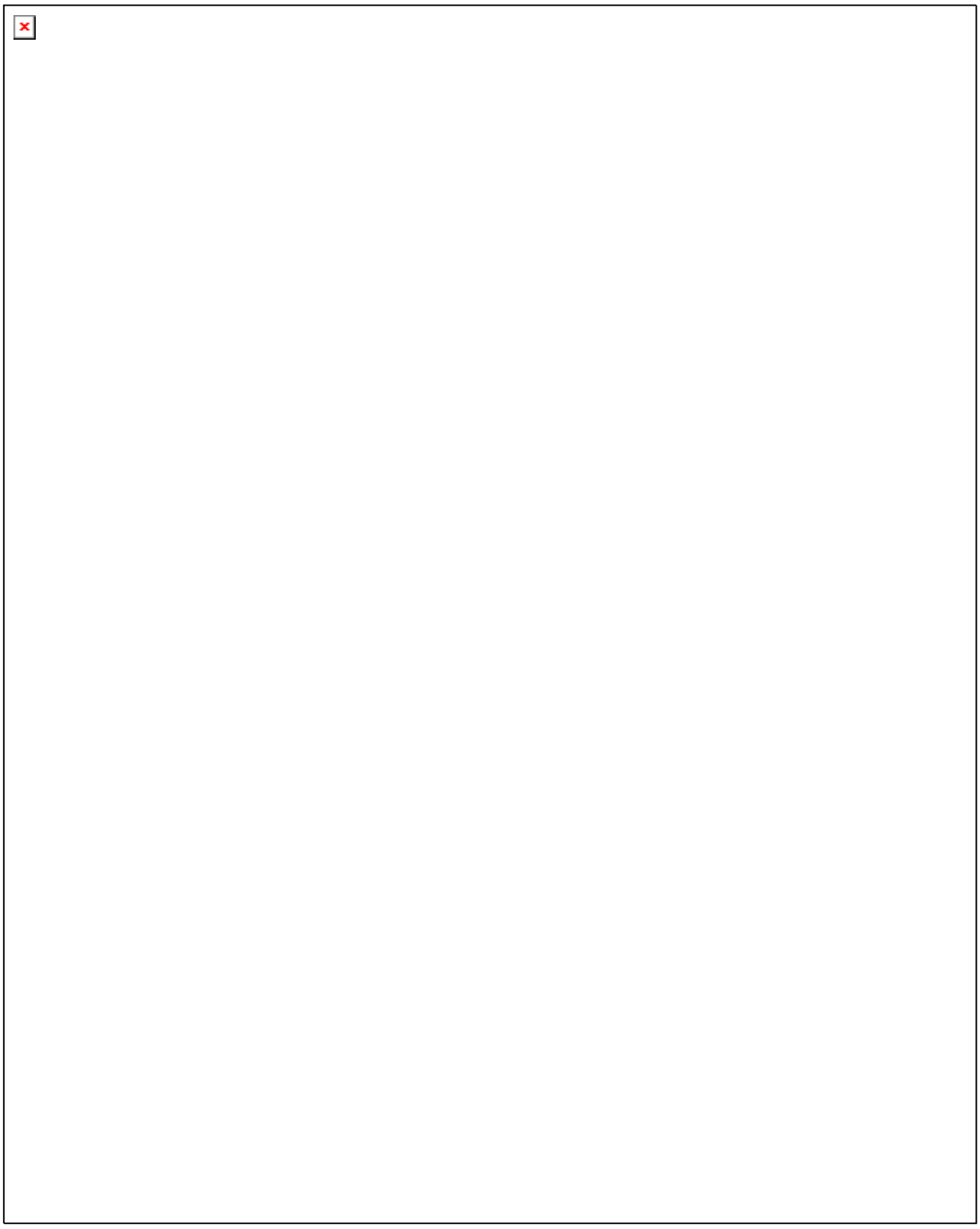
Rappel de l'événement demandé selon la période de vie et la valence (« + »=positif ; «-»=négatif) de l'événement.

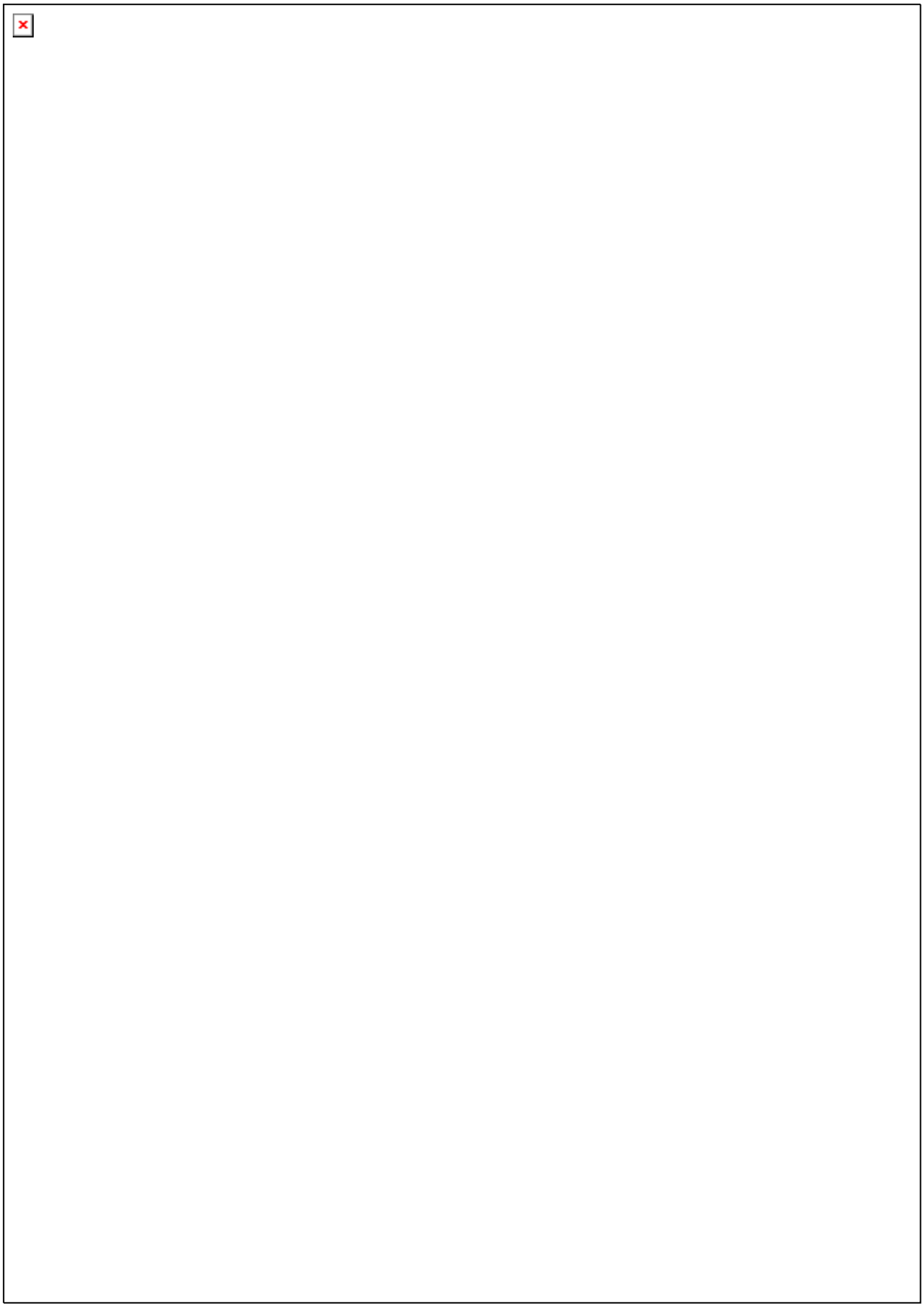
Hétéro-évaluation du contenu de l'événement : « 1x ? »= « L'événement est-il survenu une seule fois ? » ; « 1j ? »= « L'événement a-t-il duré moins d'une journée ? » ; « >2détails ? »= « L'événement contient-il au moins deux détails phénoménologiques spécifiques à l'événement ? »

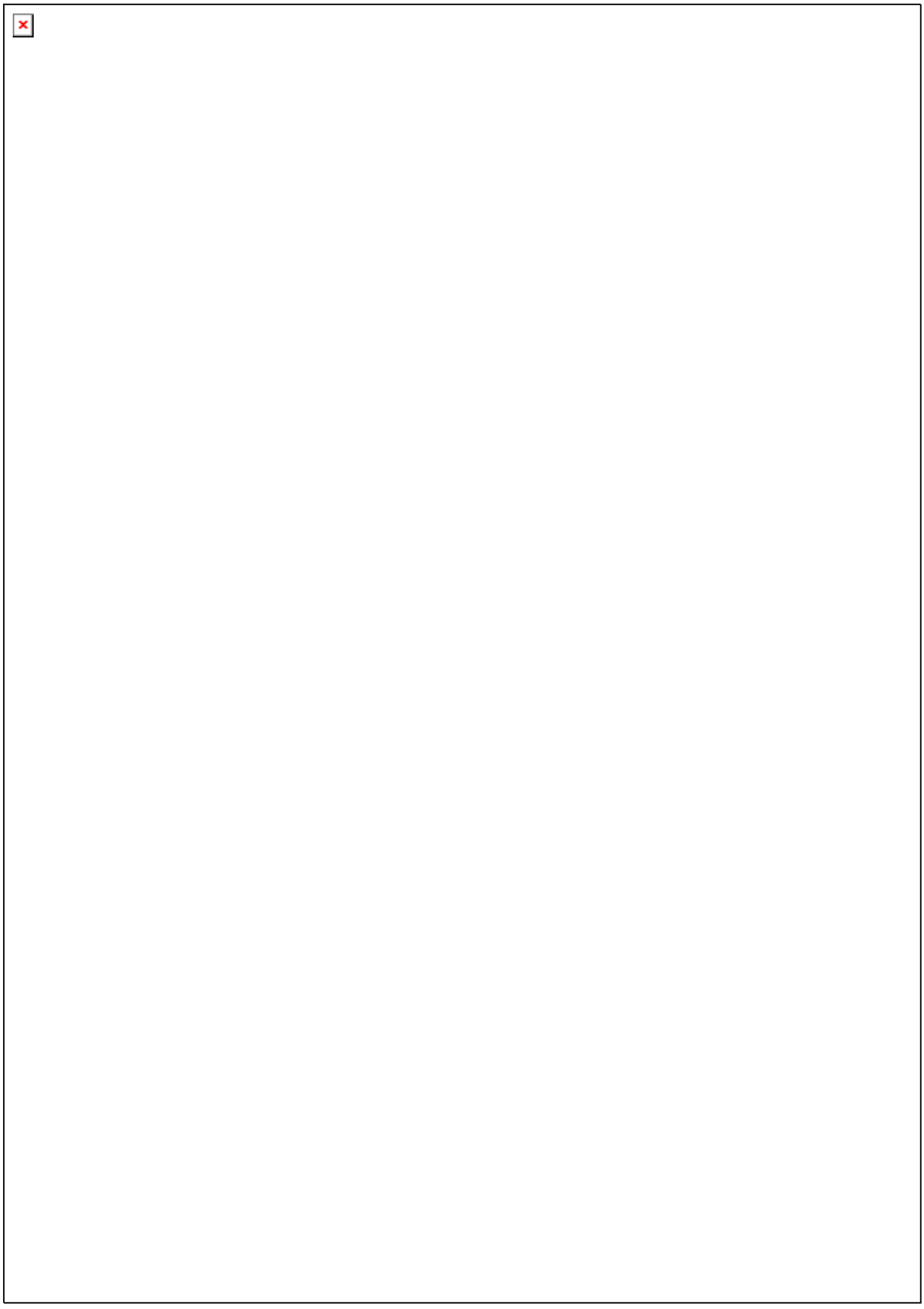
Autoévaluation de l'état de conscience associé au rappel pour les aspects émotionnels (E), factuels (F), la temporels (T) et spatiaux liés à l'événement : R=Réponse Remember ; RJ= Réponse Remember justifiée par un détail ; K= Réponse Know ; G= Réponse Guess.

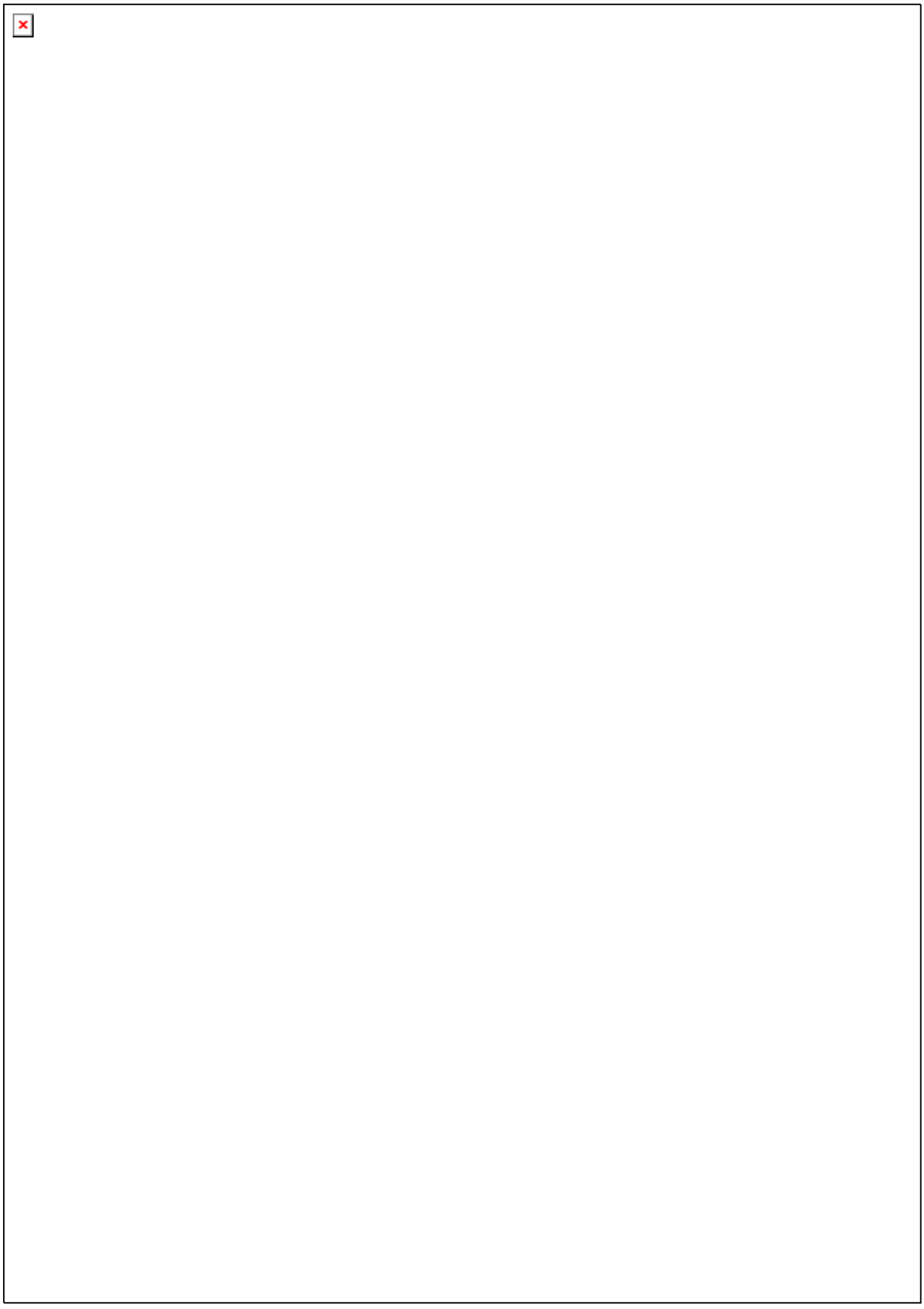
Autoévaluation du point de vue associé au rappel : A= Réponse Acteur ; S=Réponse Spectateur ; A+S=Réponse conjointement Acteur et Spectateur.

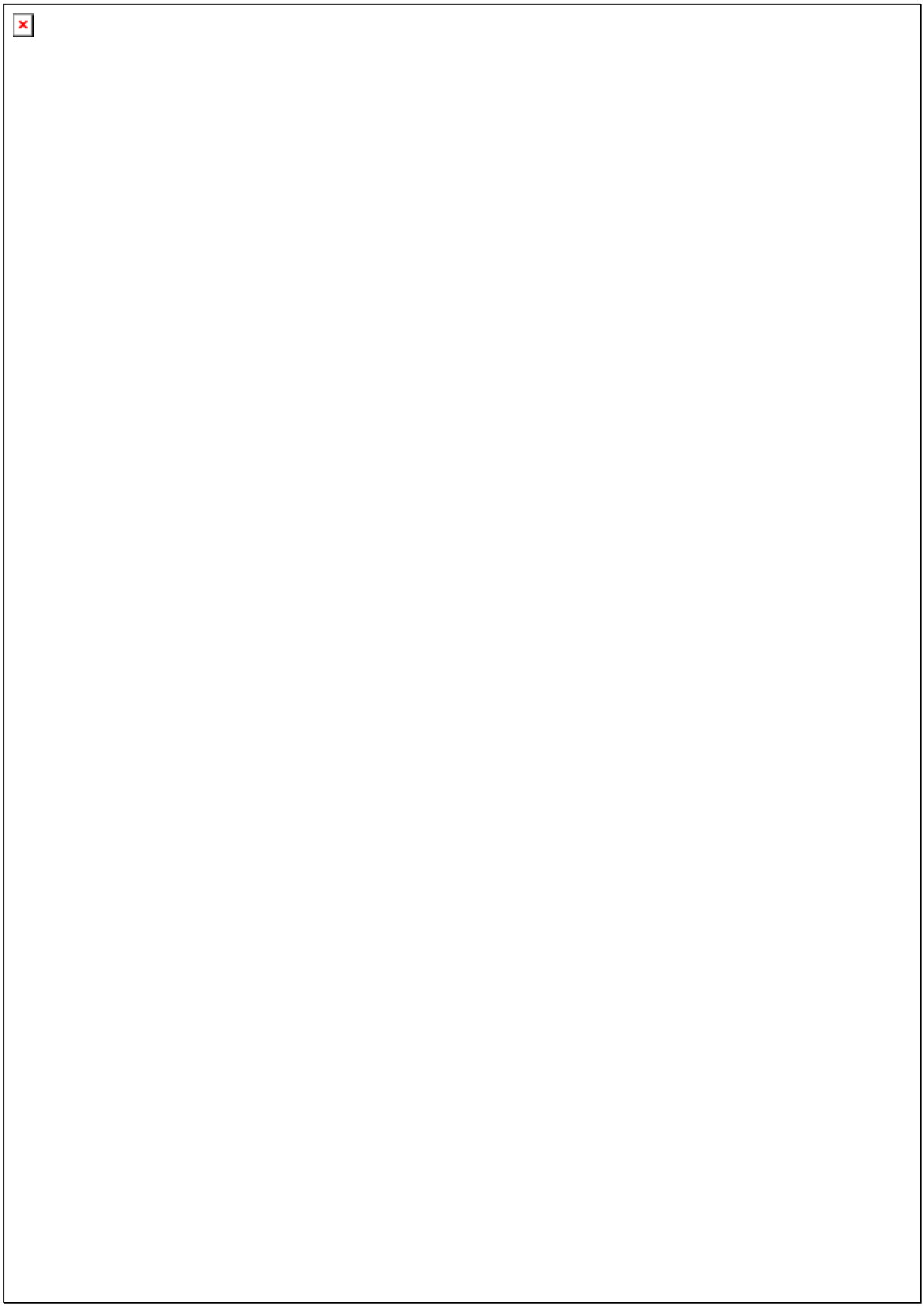
1.3.4.4 Article 1 : *Field perspective deficit for positive memories characterizes autobiographical memory in euthymic depressed patients*. Bergouignan L, Lemogne C, Foucher A, Longin E, Vistoli D, Allilaire JF, Fossati P. Behavaviour Research and Therapy. 2007.











Author's personal copy

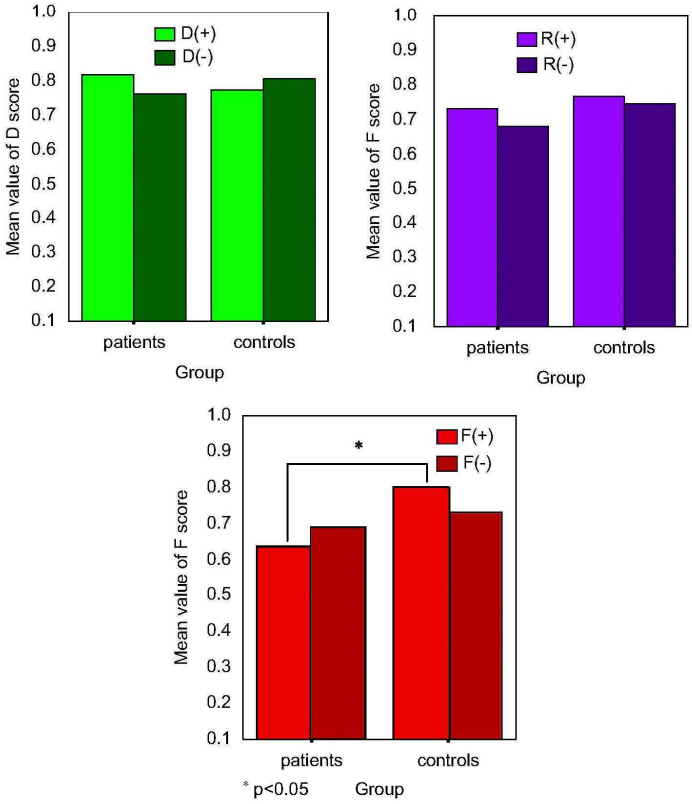


Fig. 2. Scores of each component included in episodic specificity of AM.

versus controls ($t = -2.588$, $p = 0.014$), while there was no group effect for negative events ($t = -0.321$, $p = 0.750$). Seventy-nine percent of positive events were visualized with a field perspective for the controls, while only 58% of remitted depressed patients' positive events were visualized with a field perspective.

Discussion

Episodic specificity of autobiographical memories can be characterized as enabling someone to "travel back in time" to relive specific events and to visualize these events as they have originally been seen through his or her own eyes (Crawley & French, 2005).

The main goal of our study was to assess the episodic specificity of AM among fully remitted patients. Consistent with our hypothesis, euthymic patients with unipolar depression displayed less episodic specificity of AM than controls. Surprisingly, the difference between groups was explained by a single component of episodic specificity—the field perspective. Compared with controls, euthymic patients showed no difference for event and details' specificity, and no difference for autonoetic consciousness. Their episodic specificity impairment was only due to a field perspective impairment of positive memories. Euthymic depressed patients reported less field perspective for positive memories than normal controls.

Author's personal copy

AM in remitted depression

To our knowledge, this is the first study assessing details' specificity, autonoetic consciousness and field perspective in euthymic patients in remission from unipolar depression.

Because we did not use any time limit, we are confident that our results are not influenced by cognitive slowing. It is noteworthy that patients and controls were not only matched for sex, age, and educational level, but also for verbal IQ. Only the emotional valence (positive or negative) and the life-period of the event were given to cue retrieval. We avoided imaged word-cues to ensure that participants began retrieval from the most general level of the Conway's Self Memory System, namely the lifetime period (Conway & Pleydell-Pearce, 2000). As imageability of the cues was low, the retrieval of specific memories was likely to be more difficult in the present study than in studies using the AMT. However, even with this effortful AM task, patients were able to retrieve memories in a relative specific way and the proportion of specific memories was high in both groups.

Our results are at odds with several studies that found low level of events' specificity in euthymic depressed patients (Brittlebank et al., 1993; Kuyken & Dalgleish, 1995; Mackinger et al., 2000; Nandrino et al., 2002; Park, Goodyer, & Teasdale, 2002; Spinhoven et al., 2006). On the one hand, since we did not use the same AM test as the other studies, methodological differences (i.e. no time limit, no retrieval cue, etc.) could explain the divergence in the results. On the other hand, the mean length of remission of patients included in the present study was over 9 months and their mean score on the MADRS scale was 3.28. Previous studies included depressed patients with residual symptoms and undefined period of remission, which could explain persistent AM impairment in event specificity.

Nevertheless, our results are in line with some other studies that used the AMT. Kuyken and Dalgleish (1995) found an impairment of events' specificity in a sample of 33 acute depressed patients versus 33 matched controls. Yet, 42% of their controls experienced one or more episodes of depression in the past. In a post-hoc analysis, they found no difference in event specificity when they compared the previously depressed controls ($n = 14$) with the never depressed controls ($n = 19$). Similarly, Wessel, Meeren, Peeters, Arntz, and Merckelbach (2001) and Gallassi, Di Sarro, Morreale, and Amore (2006) failed to find an association between low events' specificity and remission in patients with comorbid anxiety and late onset depression, respectively (Gallassi et al., 2006; Wessel et al., 2001). Barnhofer et al. (2007) also observed no difference on events' specificity between euthymic depressed patients and controls (Barnhofer et al., 2007).

In this study, we assessed AM with a task that controls age at encoding and the period of retrieval. It has been suggested that with the AMT acute depressed patients tend to recall more recent memories than controls (see Kuyken & Howell, 2006). Our euthymic depressed patients may have been less specific for recent memories than for older memories. To test this hypothesis, in a post-hoc analysis we evaluated the effect of the Lifetime period on the event and details' specificity score as a dependent variable. We found neither a main effect of the Lifetime period, nor a significant interaction group × lifetime period.

In a recent study, Spinhoven et al. (2006) tested 122 euthymic depressed patients and 37 controls with the AMT. Criteria of clinical remission (levels of residual symptoms and period of recovery) were close to ours. Euthymic patients who previously experienced depression reported significantly fewer event-specific memories than controls, regardless of the emotional valence of retrieval cues. Since our sample size was smaller, a lack of statistical power may account for negative results regarding event and details' specificity (type II error). Further studies using our AM task are clearly needed with a larger sample of euthymic depressed patients to replicate our findings.

The present study refines the understanding of AM impairment among euthymic depressed patients, showing an impairment of episodic specificity of AM, independently from the events' specificity. A recent study tested episodic specificity of AM in acute depressed patients. The results of this study showed a global impairment in episodic specificity of AM for positive events, encompassing details' specificity, autonoetic consciousness, and field perspective (Lemogne et al., 2006). Strikingly, the impairment of episodic specificity of AM in our patients was explained only by a difficulty to adopt a field perspective for positive memories. Everything happens as if euthymic depressed patients got access to the event-specific knowledge within the Self Memory System and were able to retrieve specific events with phenomenological details and autonoetic consciousness, but without being able to adopt a field perspective.

Author's personal copy

Limitations of the study

Because we did not interview relatives, we do not know whether AM was more accurate among patients or controls. Furthermore, we included patients receiving treatment (13 with treatment, 7 drug-free). A selective impairment of the field perspective for positive memories is unlikely to be explained by a drug effect. However, we need to replicate the experiment in a drug-free sample of euthymic depressed patients. Finally, a longitudinal study is needed to know whether the field perspective impairment we found can be considered as a 'scar' of depression or as a trait marker present before the onset of depression (Table 3).

Field perspective and remitted depression

Although the episodic specificity of AM was not explained by a significant difference for event and details' specificity and autonoetic consciousness between euthymic depressed patients and controls, we observed a significant difference for the field perspective between the two groups. Euthymic depressed patients reported less positive memories with Field perspective than normal controls. This pattern of visual perspective memory is consistent with the pattern displayed by currently depressed adults (Lemogne et al., 2006) or adolescents (Kuyken & Howell, 2006).

The predicted valence effect observed among currently depressed patients remains for euthymic patients in field perspective.

AM plays an important role in the construction of personal identity and self. Central to the Self Memory System of Conway and Pleydell-Pearce (2000) is the *working self*. The working self operates a number of coordinated control processes that initiate and monitor goal-directed activity during retrieval to ensure self-coherence. Likewise, *how* people recall matters as much as *what* they recall (Conway & Pleydell-Pearce, 2000; Wilson & Ross, 2003). In healthy subjects, field perspective memories are more frequent during AM retrieval. The field perspective is associated with a memory image focusing on the surrounding context, whereas the observer perspective focuses on the remembered self (Frank & Gilovich, 1989). Usually, healthy subjects tend to retrieve positive memories in field perspective in order to maintain a positive view of the current self (Ross & Wilson, 2002; Wilson & Ross, 2003). Kuyken et al. (2006) have suggested that depressed patients tend toward objectifying the self and away from accepting the self as an active agent. This is likely to facilitate the retrieval of observer memories in which self-evaluation is increased (Libby & Eibach, 2002; Libby et al., 2005). Euthymic depressed patients may have retrieved positive memories in observer perspective because they focused on the self rather the context when reliving their past positive experiences. They may have maintained a negative working self after remission, which primed them to consider the discrepancy between their current self and their remembered self during positive events and to retrieve these events in an observer mode.

Our findings suggest that manipulating visual perspective through specific intervention could be used in cognitive therapy of depression to reduce the discrepancy between the current self and the positive past self. A crucial point is that, while closely linked with self-focus and self-evaluation, the field and observer perspective remain experimentally flexible (Libby et al., 2005; Wilson & Ross, 2003). It seems that Euthymic patients "de-centered" (observer perspective) for positive events but not for negative ones. "de-centering" from events is one of the objectives of the mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) (Teasdale, Segal, &

Table 3
Drugs taken by recruited patients

	Number of patients
Mirtazapin	4
Venlafaxil	6
Tri-cyclic	4
SSRI	5
Nothing	7

Author's personal copy

Williams, 1995), and is known to facilitate clinical remission of patients. However, the MBCT is focusing on negative events. In this study, we observe a de-centering on positive events that may be maladaptative. Rather than a "de-centering" on negative memories, remitted patients could need a "re-centering" on positive memories.

Conclusion

To summarize, our findings provide evidence of impairment of episodic specificity of AM among euthymic depressed patients, only explained by a field perspective deficit for positive memories. There was no event and details' specificity nor autonoetic consciousness impairment in our sample, which had been carefully screened for full clinical remission.

Field perspective impairment for positive events suggests that the retrieval of event-specific knowledge may be compromised in different ways in depression. Euthymic patients with unipolar depression continue to create discrepancy with their self for positive past behaviors, which maintains an unfavorable view of their current self. Specific cognitive interventions may address this impairment to improve the self-relevance of positive memories in patients with unipolar depression.

Acknowledgments

We are particularly grateful to Drs. Radtchenko, Boulet, Marchand, Choucha and Vergnaud and thank them for their help in recruiting participants. We also thank M. Fraty, N. Aouka, colleagues and reviewers for helpful suggestions and comments.

L.B. is supported by funding from the Institut National du Cancer (*The Cancer National Institute*). C.L. is supported by funding from the Fonds d'Etudes et de Recherche du Corps Médical des hôpitaux de Paris and the Lilly Institute.

References

Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, *255*, 556–559.

Banos, R. M., Medina, P. M., & Pascual, J. (2001). Explicit and implicit memory biases in depression and panic disorder. *Behaviour Research and Therapy*, *39*, 61–74.

Barnhofer, T., Crane, C., Spinhoven, P., & Williams, J. M. (2007). Failures to retrieve specific memories in previously depressed individuals: Random errors or content-related? *Behaviour Research and Therapy*, *45*, 1859–1869.

Brittlebank, A. D., Scott, J., Williams, J. M., & Ferrier, I. N. (1993). Autobiographical memory in depression: State or trait marker? *The British Journal of Psychiatry*, *162*, 118–121.

Burnside, E., Startup, M., Byatt, M., Rollinson, L., & Hill, J. (2004). The role of overgeneral autobiographical memory in the development of adult depression following childhood trauma. *British Journal of Clinical Psychology*, *43*, 365–376.

Burt, D. B., Zembar, M. J., & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin*, *117*, 285–305.

Conway, M. A. (2001). Sensory-perceptual episodic memory and its context: Autobiographical memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *356*, 1375–1384.

Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review*, *107*, 261–288.

Crawley, S. E., & French, C. C. (2005). Field and observer viewpoint in remember-know memories of personal childhood events. *Memory*, *13*, 673–681.

Fossati, P., Harvey, P. O., Le Bastard, G., Ergis, A. M., Jouvent, R., & Allilaire, J. F. (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatric Research*, *38*, 137–144.

Frank, M. G., & Gilovich, T. (1989). Effect of memory perspective on retrospective causal attributions. *Journal of Personality and Social Psychology*, *57*, 399–403.

Gallassi, R., Di Sarro, R., Morreale, A., & Amore, M. (2006). Memory impairment in patients with late-onset major depression: The effect of antidepressant therapy. *Journal of Affective Disorders*, *91*, 243–250.

Gardiner, J. M. (2001). Episodic memory and autonoetic consciousness: A first-person approach. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *356*, 1351–1361.

Greenberg, D. L., & Rubin, D. C. (2003). The neuropsychology of autobiographical memory. *Cortex*, *39*, 687–728.

Author's personal copy

Hermans, D., Van den Broeck, K., Belis, G., Raes, F., Pieters, G., & Eelen, P. (2004). Trauma and autobiographical memory specificity in depressed inpatients. *Behaviour Research and Therapy*, *42*, 775–789.

Jermann, F., Van der Linden, M., Adam, S., Ceschi, G., & Perroud, A. (2005). Controlled and automatic uses of memory in depressed patients: Effect of retention interval lengths. *Behaviour Research and Therapy*, *43*, 681–690.

Kuyken, W., & Dalgleish, T. (1995). Autobiographical memory and depression. *British Journal of Clinical Psychology*, *34*, 89–92.

Kuyken, W., & Howell, R. (2006). Facets of autobiographical memory in adolescents with major depressive disorder and never-depressed controls. *Cognition and Emotion*, *20*, 466–487.

Lemogne, C., Piolino, P., Friszer, S., Claret, A., Girault, N., Jouvent, R., et al. (2006). Episodic autobiographical memory in depression: Specificity, autonoetic consciousness, and self-perspective. *Consciousness and Cognition*, *15*, 258–268.

Libby, L. K., & Eibach, R. P. (2002). Looking back in time: Self-concept change affects visual perspective in autobiographical memory. *Journal of Personality and Social Psychology*, *82*, 167–179.

Libby, L. K., Eibach, R. P., & Gilovich, T. (2005). Here's looking at me: The effect of memory perspective on assessments of personal change. *Journal of Personality and Social Psychology*, *88*, 50–62.

Mackinger, H. F., Leibetseder, M. F., Kunz-Dorfer, A. A., Fartacek, R. R., Whitworth, A. B., & Feldinger, F. F. (2004). Autobiographical memory predicts the course of depression during detoxification therapy in alcohol dependent men. *Journal of Affective Disorders*, *78*, 61–65.

Mackinger, H. F., Pachinger, M. M., Leibetseder, M. M., & Fartacek, R. R. (2000). Autobiographical memories in women remitted from major depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*, 331–334.

Mansell, W., & Lam, D. (2004). A preliminary study of autobiographical memory in remitted bipolar and unipolar depression and the role of imagery in the specificity of memory. *Memory*, *12*, 437–446.

Montgomery, S. A., Smeyatsky, N., De Ruiter, M., & Montgomery, D. B. (1985). Profiles of antidepressant activity with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, *320*, 38–42.

Nandrino, J. L., Pezard, L., Poste, A., Reveillere, C., & Beaune, D. (2002). Autobiographical memory in major depression: A comparison between first-episode and recurrent patients. *Psychopathology*, *35*, 335–340.

Nigro, G., & Neisser, U. (1983). Point of view in personnal memories. *Cognitive Psychology*, *15*, 467–482.

Park, R. J., Goodyer, I. M., & Teasdale, J. D. (2002). Categoric overgeneral autobiographical memory in adolescents with major depressive disorder. *Psychological Medicine*, *32*, 267–276.

Peeters, F., Wessel, I., Merckelbach, H., & Boon-Vermeeren, M. (2002). Autobiographical memory specificity and the course of major depressive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *43*, 344–350.

Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevee, C., De la Sayette, V., et al. (2003). Autobiographical memory and autonoetic consciousness: Triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, *126*, 2203–2219.

Piolino, P., Desgranges, B., Manning, L., North, P., Jokic, C., & Eustache, F. (2007). Autobiographical memory, the sense of recollection and executive functions after severe traumatic brain injury. *Cortex*, *43*, 176–195.

Robinson, J. A., & Swanson, K. L. (1993). Field and observer modes of remembering. *Memory*, *1*, 169–184.

Ross, M., & Wilson, A. E. (2002). It feels like yesterday: Self-esteem, valence of personal past experiences, and judgments of subjective distance. *Journal of Personality and Social Psychology*, *82*, 792–803.

Rubin, D. C., Schrauf, R. W., & Greenberg, D. L. (2003). Belief and recollection of autobiographical memories. *Memory and Cognition*, *31*, 887–901.

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *59*(Suppl. 20), 22–33 (quiz 4–57).

Spinhoven, P., Bockting, C. L., Schene, A. H., Koeter, M. W., Wekking, E. M., & Williams, J. M. (2006). Autobiographical memory in the euthymic phase of recurrent depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *115*, 590–600.

Spitzer, R. L., Williams, J. B., Gibbon, M., & First, M. B. (1992). The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 624–629.

Storms, M. D. (1973). Videotape and the attribution process: Reversing actors' and observers' points of view. *Journal of Personality and Social Psychology*, *27*, 165–175.

Teasdale, J. D., Segal, Z., & Williams, J. M. (1995). How does cognitive therapy prevent depressive relapse and why should attentional control (mindfulness) training help? *Behaviour Research and Therapy*, *33*(1), 25–39.

Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, *6*, 67–80.

Van Vreeswijk, M. F., & De Wilde, E. J. (2004). Autobiographical memory specificity, psychopathology, depressed mood and the use of the autobiographical memory test: A meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, *42*, 731–743.

Wells, A., Clark, D. M., & Ahmad, S. (1998). How do I look with my minds eye: Perspective taking in social phobic imagery. *Behaviour Research and Therapy*, *36*, 631–634.

Wessel, I., Meeren, M., Peeters, F., Arntz, A., & Merckelbach, H. (2001). Correlates of autobiographical memory specificity: The role of depression, anxiety and childhood trauma. *Behaviour Research and Therapy*, *39*, 409–421.

Wheeler, M. A., & McMillan, C. T. (2001). Focal retrograde amnesia and the episodic–semantic distinction. *Social Cognitive & Affective Neuroscience*, *1*, 22–36.

Wheeler, M. A., Stuss, D. T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: The frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychological Bulletin*, *121*, 331–354.

Williams, J. M., Barnhofer, T., Crane, C., Herman, D., Raes, F., Watkins, E., et al. (2007). Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychological Bulletin*, *133*, 122–148.

Author's personal copy

Williams, J. M., & Broadbent, K. (1986). Autobiographical memory in suicide attempters. *Journal of Abnormal Psychology*, *95*(2), 144–149.
Williams, J. M., Ellis, N. C., Tyers, C., Healy, H., Rose, G., & MacLeod, A. K. (1996). The specificity of autobiographical memory and imageability of the future. *Memory and Cognition*, *24*, 116–125.
Williams, J. M., & Scott, J. (1988). Autobiographical memory in depression. *Psychological Medicine*, *18*, 689–695.
Wilson, A. E., & Ross, M. (2003). The identity function of autobiographical memory: Time is on our side. *Memory*, *11*, 137–149.

1.3.4.5 Discussion

En accord avec notre hypothèse de départ, les patients déprimés en rémission complète ont un déficit du REMA. Cependant, ce déficit n'est pas un déficit global qui inclue le déficit de Spécificité de 'l'événement + des détails', le déficit de sensation de reviviscence, et le déficit significatif pour le point de vue Acteur. Seul le déficit de point de vue Acteur pour les souvenirs positifs explique le déficit de REMA observé chez nos patients.

Nous n'avons pas observé de déficit 'de spécificité de l'événement + des détails'. Nous avons ajouté une analyse sur la surgénéralisation, i.e. la non production de souvenir spécifique portant sur des événements survenus une fois et durant moins d'une journée. Si on tient compte de cette définition, les patients de notre étude ne présentaient pas de déficit de surgénéralisation [l'ANOVA sur la surgénéralisation (événement positif vs. négatif) x (patients vs. contrôles) ne montre pas d'effet groupe (F=0.151, ns), pas d'effet de valence (F=0.103, ns) ni d'effet d'interaction significative (F=1.567, ns). Il n'y a donc pas d'effet de surgénéralisation chez nos patients en rémission complète, moins de 10% des rappels autobiographiques de nos sujets correspondaient à un souvenir surgénéralisé (voir Figure 9).

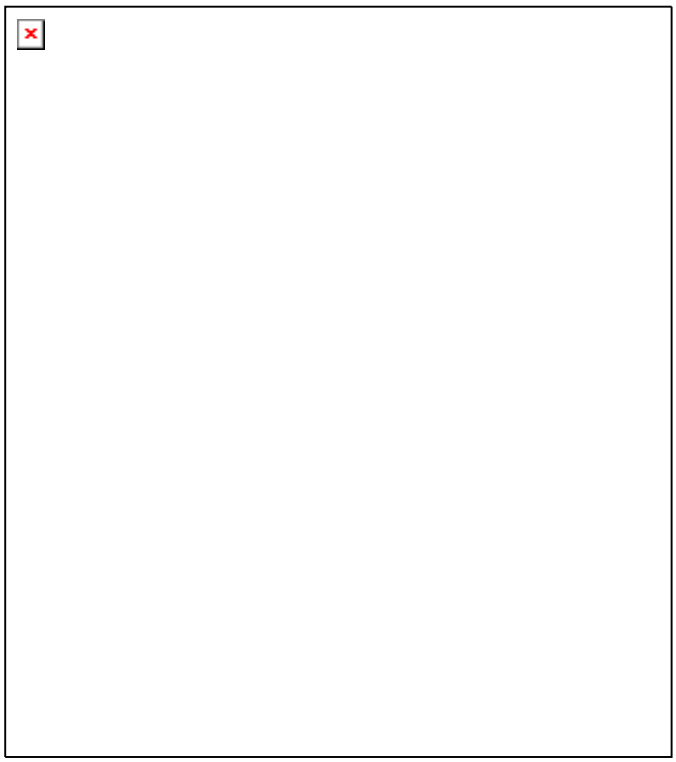


Figure 9 : Représentation graphique du niveau de sur-généralisation « SG »
(« + »=événement négatif, en jaune ; « -»=événement positif, en vert), vs. niveau de souvenirs spécifiques « S » selon Williams et al. (2007) [« + »=événement négatif, en jaune; « -»=événement positif, en vert] parmi les souvenirs rappelés.

Ceci pourrait s'expliquer par la méthodologie utilisée. En effet, en absence de contrainte temporelle, le ralentissement psychomoteur de la dépression influence moins le rappel des patients. Par ailleurs, contrairement aux études précédentes, la sélection de notre population en fonction de la définition du DSM IV, nous a permis d'avoir une population homogène en rémission complète depuis au moins 8 semaines et avec un score à l'échelle de dépression MADRS $\leq$ 7. La rémission partielle de certaines patientes des populations des études précédentes pourrait avoir influencé les données sur l'étude de la MA avec l'AMT (cf. tableau 1 de l'article).

Les patients déprimés en rémission complète sont donc capables de remonter dans le temps pour rappeler un événement spécifique avec des détails phénoménologiques et une conscience autonoétique associée mais avec un point de vue privilégié en Spectateur (avant tout pour les souvenirs positifs). Ainsi le point de vue associé au REMA se dissocierait des autres composantes du REMA - Spécificité et Conscience autonoétique-. Ce point de vue dissocié est également un point de vue expérimentalement malléable (Libby & Eibach 2002; Eibach et al. 2003; Libby et al. 2005; Libby et al. 2007), il serait donc essentiel d'en connaitre ses bases neurales afin de mieux l'appréhender.

Le déficit de point de vue Acteur pour les souvenirs positifs observés chez nos patients déprimés en rémission complète est très similaire au déficit observé en phase aigüe. Ce déficit avaient pourtant la plus faible significativité chez les déprimés en phase aigüe (Lemogne et al. 2006).

Comme nous l'avons vu auparavant, les sujets déprimés seraient dans un mode analytique de focalisation sur soi pour les événements où ils estiment avoir changé, du fait qu'ils essaient durant le rappel de donner du sens et de s'expliquer les incohérences de leur passé (Ross et al. 1989). Cette recherche de sens sur leur changement par rapport à ce qu'ils étaient dans l'événement positif pousserait nos patients à voir leur souvenir positif en point de vue Spectateur. Il pourrait également s'agir de l'effet d'un biais de pensée spontané en focalisation sur soi des patients qui persisterait chez les patients en rémission (Beck et al. 1979).

Chez les sujets sains, l'individu tend à souligner l'aspect passé du négatif qui rendrait le self présent plus positif (Wilson & Ross 2003). Le point de vue associé au souvenir est intimement lié à perception du self actuel et passé (Libby & Eibach 2002). Ici les sujets sains ont d'avantage de souvenirs positifs que de souvenirs négatifs en point de vue Acteur. Ce 'biais de rappel' produirait donc une sensation d'un self actuel positif (Sharot et al. 2007). Les

patients déprimés en rémission complète ont eux, autant de souvenirs positifs que de souvenirs négatifs en point de vue Acteur. Cette absence de 'biais de rappel' était aussi présente chez les patients en phase aigüe dans l'étude de Lemogne (Lemogne et al. 2006). Cette absence de 'biais de rappel positif' pourrait contribuer à l'anhédonie stable au fil du temps des patients déprimés et/ou être à l'origine d'un déficit d'optimisme des patients déprimés, également stable au fil du temps (Sharot et al. 2007).

1.3.4.6 Conclusion

Les patients déprimés en rémission complète sont capables d'accéder au dernier niveau du système de mémoire du self (ESK : rappel d'un événement spécifique avec des détails phénoménologiques et une conscience auto-noétique associée). Mais cet accès est associé à un point de vue privilégié en Spectateur pour les souvenirs positifs.

Le point de vue se dissocierait donc du reste du REMA, et serait la seule composante perturbée du rappel autobiographique potentiellement stable au fil du temps dans la dépression.

2. Etudes des structure cérébrales associées au REMA

2.1 L'hippocampe

La dépression est par ailleurs associée à un petit volume de l'hippocampe (Videbech & Ravnkilde 2004; Campbell et al. 2004). Nous allons ici rappeler les connaissances actuelles sur cette structure.

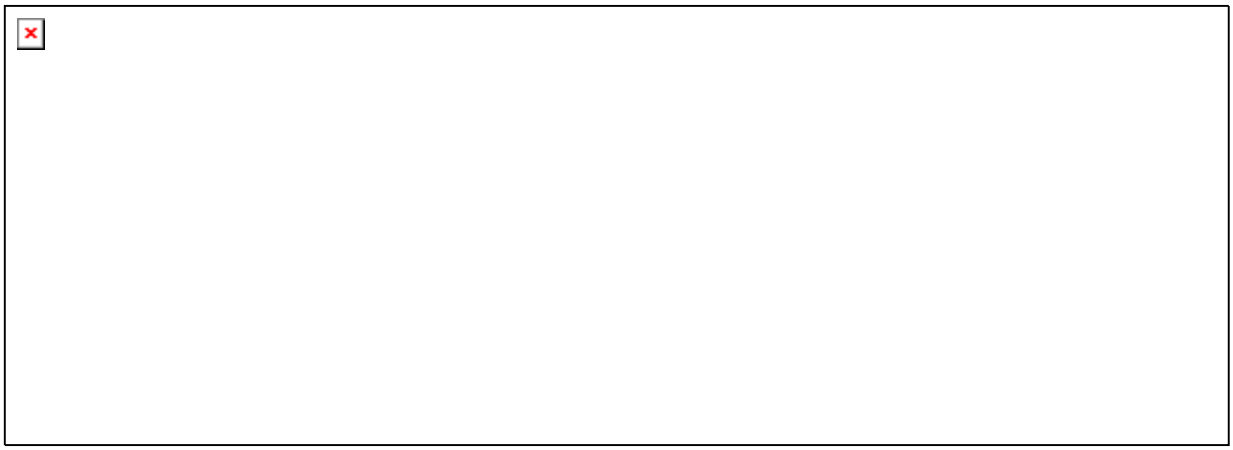


Figure 10 : La substance grise de l'Hippocampe (en rose), localisée au niveau Temporo-Médian, représentée sur la substance grise de l'image canonique SPM

Au delà de la thèse de Gall qui propose d'associer une région cérébrale (via une région du crâne) à une fonction spécifique (phrénologie, 1810), certaines lésions cérébrales entrainent des troubles cognitifs bien spécifiques (Gall 1810). L'exemple le plus connu est celui du patient HM, souffrant d'une épilepsie pharmaco-résistante à qui William Scoville (1953) a pratiqué une exérèse bilatérale d'une large portion des deux hippocampes et des tissus environnants (Scoville et al. 1953). Milner constate que le patient HM souffre d'une amnésie antérograde quasi totale alors que la mémoire de travail et les autres fonctions cognitives restent intactes (Scoville & Milner 1957). L'étude de la structure hippocampique en tant que structure centrale dans les processus mnésiques provient de ces travaux de neuropsychologie. La littérature a depuis montré la nécessité de l'intégrité de la structure hippocampique lors de fonctions mnésiques diverses : mémoire sémantique, mémoire spatiale mais aussi rappel épisodique (Kopelman et al. 2003; Young et al. 1994; Chiba et al. 1994; Markowitsch 1995).

La structure hippocampique est localisée sur la surface interne du cortex temporal (voir figure 10), elle est à l'interface du néocortex et des structures sous-corticales. Le néocortex est composé de six couches corticales, alors que l'hippocampe n'en comporte que trois (archéo-

cortex). Les projections hippocampiques impliquent de larges régions corticales incluant le cortex préfrontal et rétrosplénial (Markowitsch 1995). La morphologie de l'hippocampe est altérée dans certaines pathologies neurologiques (Maladie d'Alzheimer, l'épilepsie) et psychiatriques (dépression, mais également syndrome de stress post-traumatique et schizophrénie).

L'hippocampe est une structure corticale ancienne (archeo-cortex), bilatérale et symétrique, faisant partie du système limbique. Ce système limbique est composé de l'hippocampe, de l'amygdale, de la circonvolution cingulaire, du fornix, et de l'hypothalamus, et serait impliqué dans les émotions. L'hippocampe comprend deux modules majeurs : Gyrus Denté (GD); Champs Amoniens (CA1, CA2, CA3, CA4).

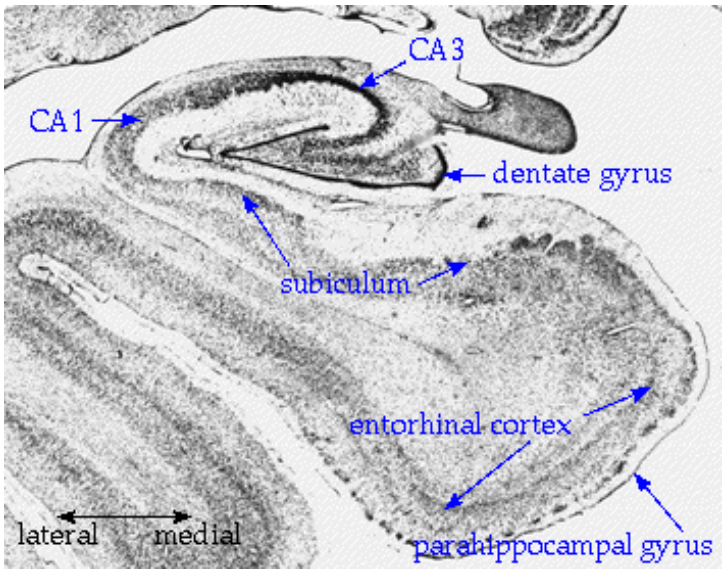


Figure 11 : Morphologie et modules (Champs Ammoniens (CA1, CA3) ; Gyrus Denté (dentate gyrus)) de l'hippocampe selon Durvernoy (Duvernoy et al. 1981,Duvernoy 2005)

2.1.1.1 Un archeo-cortex serait-il responsable de l'aspect déclaratif et conscient du rappel mnésique?

Bien que le mode de fonctionnement de l'hippocampe dans les fonctions mnésiques demeure controversé, il semblerait que le circuit intra-hippocampique se subdivise en deux voies de transmission de l'information distinctes :

(1) **La voie poly-synaptique** composée de l'aire entorhinale, du GD, des Champs Amoniens et du subiculum. De longues chaines neuronales parcourent l'aire entorhinale -via sa 2ème couche- (Amaral & Insausti 1990), d'où commence la voie perforante. Cette voie traverse le subiculum pour arriver au GD. La majorité des fibres formant la voie perforante arrive à la couche moléculaire du GD après avoir traversé le sillon vestigial de l'hippocampe (Cerbone et al. 1993). Les fibres de la voie perforante

ont une action excitatrice sur le GD. Tous les neurones de la chaine polysynaptique sont glutaminergiques (Francis et al. 1993). Les axones des neurones granulaires du GD forment les fibres moussues (McLardy 1962; Frederickson et al. 1983). Les fibres moussues traversent la couche polymorphique et ont une action excitatrice sur les dendrites de CA4 et CA3 (Treves 1995). Les axones de CA3 et CA4 entrent dans l'alveus et le fimbria et émettent les collatérales de Schaeffer qui arrivent au niveau des dendrites apicales de CA1. En entrant au niveau de l'alveus les axones de CA1 émettent des collatérales qui arrivent au subiculum. Le subiculum émet la réponse définitive, via les fibres qui constituent la majeure partie de l'alveus et de la fimbria.

La voie poly-synaptique serait fortement impliquée dans la mémoire épisodique (Duvernoy 2005).

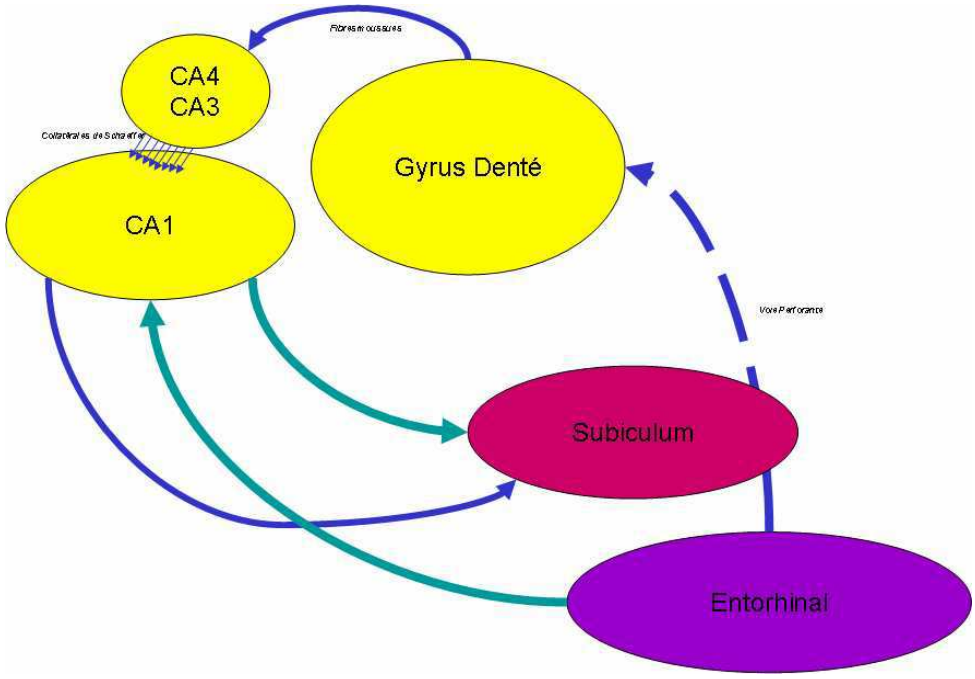


Figure 12 : Schématisation du circuit intra-hippocampique
Voie poly-synaptique (bleu foncé) et voie directe (bleu turquoise)

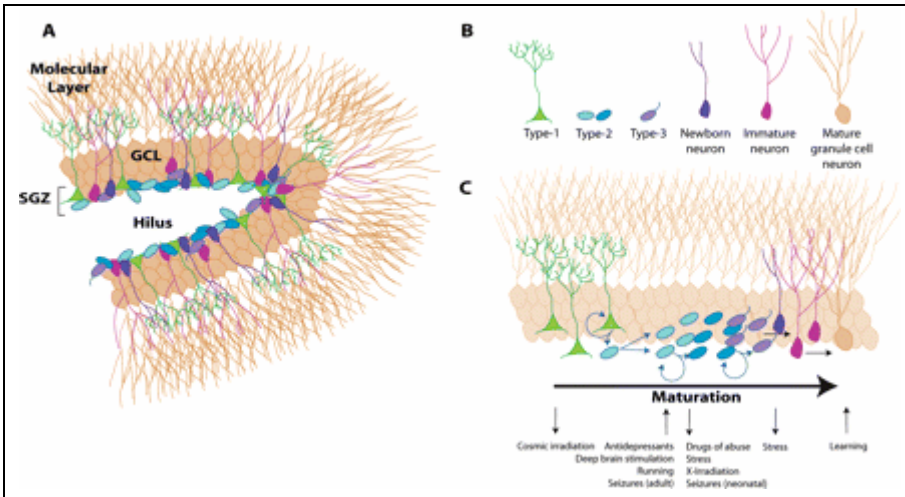
(2) **La voie directe** est dite directe puisque les fibres arrivent via CA1 aux sorties hippocampiques sans suivre la chaine poly-synaptique habituelle. La voie directe débute à la troisième couche du cortex entorhinal, les fibres de cette couche sont directement connectées aux neurones pyramidaux de CA1 par une autre voie que la voie perforante (Du et al. 1993). Les neurones pyramidaux de CA1 projettent directement vers le subiculum, les axones du subiculum se connectent au couchent profondes de l'aire entorhinale (McLean et al. 1992).

La voie directe serait fortement impliquée dans la mémoire sémantique (Duvernoy 2005).

Certaines pathologies pourraient affecter principalement les Champs Amoniens, certaines autres le GD. Ainsi, bien qu'une dichotomie complète soit peu envisageable, selon Duvernoy, les pathologies touchant CA1 affecteraient conjointement la voie poly-synaptique et la voie directe, et se traduirait au niveau fonctionnel par un déficit de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique. Alors que les pathologies touchant le GD n'affecteraient que la voie poly-synaptique, et se traduirait au niveau fonctionnel par un déficit préférentiel de la mémoire épisodique, la mémoire sémantique resterait intact.

2.1.1.2 Gyrus Denté : Neurogénèse

Le GD a une spécificité fonctionnelle qui est une neurogénèse permanente. La neurogénèse perdure donc à l'âge adulte au niveau du GD de l'hippocampe. Les nouvelles cellules de l'hippocampe sont incorporées à la couche granulaire du GD, atteignent les caractéristiques morphologiques et biochimiques de neurones (Cameron et al. 1993; Okano et al. 1993; Gould et al. 2001), développent des synapses et dendrites (Kaplan & Bell 1984; Kaplan & Hinds 1977), étendent des axones jusqu'à la région CA3 (Stanfield & Trice 1988; Gould et al. 1999) et génèrent des potentiels d'actions (van Praag et al. 2002). Cameron & McKay (2001) ont démontré qu'approximativement 9000 nouvelles cellules sont produites chaque jour dans l'hippocampe du rat adulte. Ceci équivaut à plus de 250 000 nouvelles cellules qui s'ajoutent au GD chaque mois (Cameron & McKay 2001). Le GD du rat comportant au total seulement 1-2 millions de cellules granulaires, cela correspond à un quart des cellules. Selon des études chez le rat, certaines tâches de mémoire spatiale dépendantes de l'hippocampe accroissent le nombre de nouvelles cellules en promouvant leur survie ou leur prolifération (Gould et al. 1999; Lemaire et al. 2000). Il y a une stabilisation et une dissipation des nouveaux neurones de différents âges après une tâche d'apprentissage dépendant de l'hippocampe (Dupret et al. 2007). Les neurones générés à l'âge adulte sont activés lors de cet apprentissage chez le rat et cette activation est dépendante du niveau d'entrainement et des variations des événements durant l'entrainement (Cameron & McKay 1999). Cameron & McKay (1999) ont également observé une différentiation régionale au niveau des sous-régions de l'hippocampe : après un apprentissage unique, la proportion des neurones générés à l'âge adulte actifs est supérieure dans le GD ventral par rapport au GD dorsal (Cameron & McKay 1999).



*Stages of adult hippocampal neurogenesis. **A**, The SGZ straddles the border of the hippocampal dentate gyrus granule cell layer (GCL) and hilus. The neurogenic SGZ contains cells at various stages of neurogenesis, which are individually shown in **B**. **C**, Cells in discrete stages of maturation are differentially influenced by pharmacological and physiological stimuli. This list is not meant to be comprehensive but rather highlight stimuli discussed in this review.*
Figure by Jessica L. Ables.

Figure 13 : Evolution des neurones nouvellement formés dans le gyrus denté du rat adulte Eisch et al. (2008)

Différents facteurs modulent la neurogénèse. L'âge est un des facteurs modulateurs de neurogénèse les plus robustes : bien qu'elle se poursuive, la neurogénèse décline avec l'âge (Cameron & McKay 1999). Cependant, les changements hormonaux du cycle hormonal, et les antidépresseurs semblent également la moduler (Cameron & Gould 1994; Shors et al. 1998; Tanapat et al. 1999; Eisch et al. 2000; Malberg et al. 2000).

Les antidépresseurs augmenteraient la neurogénèse (Malberg et al. 2000; Gould et al. 1997). D'après une expérience récente chez le rat (Jang et al. 2009), la fluoxetine -inhibiteur de recapture de la sérotonine, utilisé comme anti-dépresseur sous le nom de prozac- a un effet spécifique sur la partie postérieure de l'hippocampe, produisant une forte activation de cette région. Cependant, les données anatomopathologiques qui pourraient permettre de d'aller plus loin dans la compréhension du rôle de la neurogénèse du GD dans la physiopathologie de la dépression sont encore rares (Sahay et al. 2007).

Par ailleurs, il est intéressant de noter que l'abus de nombreuses drogues altère la prolifération des neurones nouvellement formés et/ou de la neurogénèse de l'hippocampe (Eisch 2002; Gould 2006; Canales 2007). Via ses projections aux régions limbiques impliquées dans la récompense, l'hippocampe influerait dans la dépendance et le sevrage aux drogues (Taepavarapruk et al. 2000; Floresco et al. 2001; Lodge & Grace 2006).

Les études sur la neurogénèse sont essentiellement basées sur des études chez l'animal. Le rôle exact de la neurogénèse chez l'homme reste à être défini.

2.1.1.3 Interaction hippocampe-neocortex

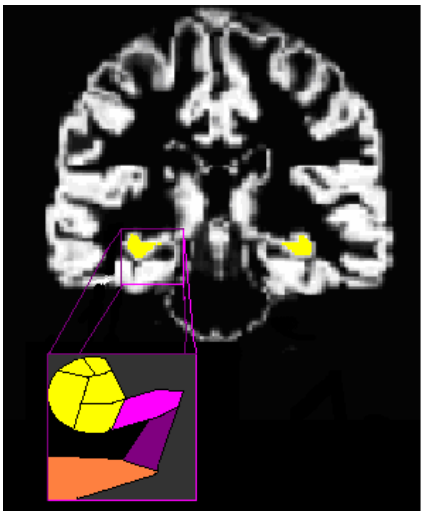


Figure 14 : Représentation imagée de la région temporale interne : hippocampe (jaune), subiculum (rose), cortex enthorinal (violet), cortex périhirinal (orange)

2.1.1.3.1 Lobe temporal médial

Les structures formant le lobe temporal médial autres que l'hippocampe (GD, CA1, CA2, CA3, CA4) sont le subiculum, le parasubiculum, les cortex entorhinal, périrhinal et para-hippocampique. Elles sont nécessaires pour établir la mémoire déclarative à long terme chez l'homme et chez les mammifères non-humains (Squire & Zola 1996).

Chez le singe, les cortex périrhinal et parahippocampique sont particulièrement bien connectés au cortex entorhinal. Ils représentent les deux tiers des entrées néocorticales au niveau du cortex entorhinal (Insausti et al. 1987), qui fournit la majorité des entrées corticales au GD via la voie perforante (Amaral et al. 1987; Van Hoesen et al. 1975; Witter et al. 1989; Suzuki & Amaral 1990; Witter & Amaral 1991). Les afférences du cortex périrhinal et parahippocampique proviennent des lobes temporal, frontal et pariétal. Les entrées associatives unimodales proviennent de cortex somato-sensoriel, auditif et visuel (Van Hoesen et al. 1975; Tranel et al. 1988; Suzuki & Amaral 1994b). La majorité des entrées sensorielles proviennent des aires visuelles. Ces informations liées aux objets visuels provenant de l'aire visuelle unimodale arrivent au niveau du cortex périrhinal, alors que les informations visuo-spatiales de l'aire V4 et du cortex pariétal postérieur arrivent au cortex parahippocampique. Ces informations sont supposées être transmises à la voie polysynaptique de l'hippocampe (Andersen et al. 1990; Mountcastle 1995).

Les régions dédiées au traitement somato-sensoriel ou poly-sensoriels- cortex orbito-frontal, ventrolatéral, retrosplénial, cingulaire, pariétal postérieur, région polymodale du banc dorsal du sillon temporal supérieur- projettent aux cortex parahippocampique et périrhinal. Le

cortex associatif auditif projette majoritairement sur le cortex parahippocampique (Tranel et al. 1988; Suzuki & Amaral 1994a).

Les structures formant le lobe temporo-médial autre que l'hippocampe sont donc particulièrement bien connectées à la fois aux régions impliquées dans le traitement sensoriel de l'information et à l'hippocampe.

2.1.2 Hippocampe & REMA

Noulhiane et al. (2007) observe un déficit de conscience autonoétique et de spécificité chez des patients avec résection du cortex temporal médial. Gilboa et al. (2005) observe que les patients avec atrophie hippocampique bilatérale ont également un déficit du REMA (Gilboa et al. 2005; Noulhiane et al. 2007). La présence de la structure hippocampique aurait donc un rôle majeur dans le REMA.

Squire postule que l'hippocampe interviendrait dans l'encodage et la récupération des souvenirs récents (durant quelques années) mais ne serait plus sollicité dans la récupération des souvenirs anciens (modèle standard de la consolidation, (Squire & Alvarez 1995; Squire & Bayley 2007). D'après Nadel & Moscovitch (1997) l'intervention de l'hippocampe est indispensable dans la récupération de souvenirs autobiographiques, quelle que soit leur ancienneté, pourvu qu'ils soient épisodiques (Modèle multi-trace (Nadel & Moscovitch 1997)). Seuls les souvenirs sémantisés deviendraient indépendants de l'hippocampe au fil du temps.

Au delà du débat entre ces deux modèles, il semblerait que la formation et l'élaboration du souvenir aient une fonctionnalité différente avec une activité hippocampique fortement impliquée dans la construction du souvenir et non dans son élaboration (Conway et al. 2001; Cabeza & St Jacques 2007; St. Jacques et al. 2008).

Lors d'une étude du REMA en IRM fonctionnelle chez le sujet sain, Addis et al. (2004) constatent que l'activation hippocampique dépend de la nature épisodique des souvenirs (Addis et al. 2004). Selon les résultats d'Addis et al. (2004), la partie postérieure de l'hippocampe semble fortement impliquée dans les détails et la significativité personnelle des souvenirs associés au REMA. La queue de l'hippocampe serait impliquée dans le rappel des détails et le corps de l'hippocampe serait impliqué dans la significativité personnelle associée au souvenir.

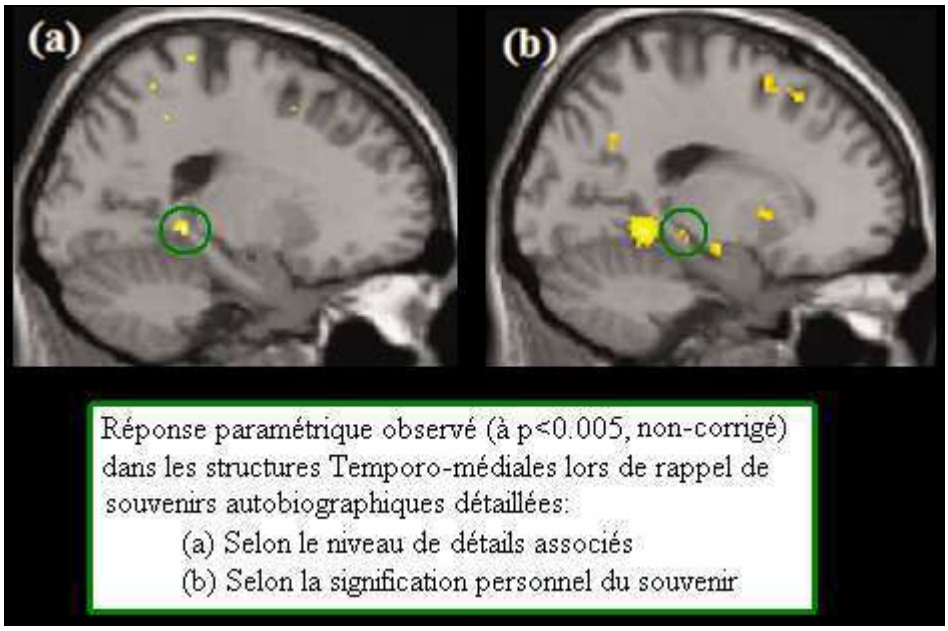


Figure 15 : Activation de la queue et du corps de l'hippocampe associée au niveau de détail et au niveau de la signification personnelle du REMA (Addis et al. 2004)

2.1.3 Hippocampe & Dépression

Plus de trente études sur les structures cérébrales des patients déprimés ont été menées. Bien que les résultats puissent parfois diverger, en partie à cause des différences méthodologiques (voir Figure 16), les méta-analyses de Videbech & Ravnkilde (2004) et Campbell et al. (2004) montrent que la dépression est associée à un plus petit hippocampe (Videbech & Ravnkilde 2004; Campbell et al. 2004).

La signification clinique de cette réduction de volume de l'hippocampe dans la dépression n'est pas clairement définie.

Le volume de l'hippocampe gauche est inversement corrélé à la durée de dépression (Sheline et al. 1996), ce qui est à l'origine de l'hypothèse neurotoxique de la dépression (Fossati, Radtchenko & Boyer 2004). Selon cette hypothèse le cumul des épisodes dépressifs aurait un effet délétère sur les structures hippocampiques. En faveur de cette hypothèse les patients déprimés récurrents ont en général des hippocampes plus petits que les patients déprimés avec un premier épisode (Vakili et al. 2000, McKinnon et al. 2009; voir également les résultats contradictoires: MacQueen et al. 2003). Les antidépresseurs pourraient avoir à l'inverse un effet neuroprotecteur, et dans le travail de Sheline (Sheline, Gado & Kraemer 2003) le volume de l'hippocampe était négativement corrélé à la durée de la dépression sans exposition aux traitements antidépresseurs.

Le volume hippocampique influencerait également le niveau et la qualité de la rémission clinique. D'après une première étude longitudinale de Frodl et al. (2002), les patients déprimés

qui n'étaient pas en rémission après une période de un an avaient les hippocampes gauche et droit plus petit sur l'IRM initiale (Frodl et al. 2002). Kronmüller et al. (2008) ont également observé une association entre les volumes hippocampiques et le suivi à deux ans (Kronmüller det al. 2008). Le petit volume hippocampique pourrait donc représenter un facteur de mauvais pronostic dans la dépression.

Researcher (year)	Subjects	IRM	Preprocessing	Hippocampal protocol	Included/excluded	Stats	Results
Axelson (1993)	19D/30C 14W/15W	1,5 T GE Signa System	ND	Gundersen-Jansen1987 Krishnan 1992	amygdala, subiculum included. Tail: ND	two tailed t tests	No significant sample difference
Shelina (1996)	10dW/10CW	1,5T Magneton Siemens	-interpolation -reorientation -gray scale normalisation (Haller 1994)	Duvernoy 1988 Bartzokis 1993	subiculum included Tail: ND	ANOVA sidex sample	d<C bilaterally
Shelina (1999)	24dW/24CW	1,5T Magneton Siemens	-interpolation -reorientation -gray scale normalisation (Haller 1994)	Duvernoy 1988 Bartzokis 1993	subiculum included Tail: ND	ANOVA sidex sample	d<C bilaterally: left: -10% right: -8%
Mervaala (2000)	34D/17C	1,5T Magneton Siemens	ND	Watson 1993 Soininen 1994 Bartzokis 1993	Subiculum : ND Tail included	paired sample t tests	No significant sample difference Left smaller in both group
Bremmer (2000)	16d/16C	?	?	?	?	ANOVA sidex sample	d<C bilaterally: left: -19% right:- 12%
Vakili (2000)	38D/20C 21W/11W	1,5T Magneton Siemens MRX, Kikinis 1992	-interpolation -reorientation -gray scale normalisation (Haller 1994)	Duvernoy 1988 Bartzokis 1993	subiculum included Tail: ND	ANOVA sidex sample	No significant sample difference
Van Gunten (2000)	14D/14C 8W/8W	1,5 T GE Signa System MIDAS software	?	?	subiculum included Tail: ND	two tailed t test	No significant sample difference
Steffens (2000)	66D/18C	1,5 T GE Signa System	-manual point counting McFall 1994	Kikinis 1992	?	test t ANOVA	D<C bilaterally?
Rush (2001)	25D/15C 14W/9W	1,5 T GE Signa System ANALIZE SPAMALIZE	-reformating -pseudo histogramm rebinding -smoothing -no normalization	?	subiculum included Tail: ND	(hc/whole brain): test t	No significant sample difference
Frodl (2002)	30D/30C 17W/17W	1,5T Magneton Siemens	-size reduction -realigne -no normalization	Convit 1999 Niemann 2000	subiculum included Tail: ND	ANCOVA sidex sample covariable : tcv	D<C mainly for the left hc

Figure 16 : Diversité des protocoles et résultats de différentes études sur la volumétrie hippocampique dans la dépression

De plus petits volumes hippocampiques au niveau bilatéral ont été constatés chez des patients déprimés en phase aigüe en comparaison aux patients déprimés en rémission (Caetano et al. 2004), cependant un petit volume hippocampique pourrait parfois persister lors de la rémission de la dépression (Sheline et al. 1996; Neumeister et al. 2005).

2.1.4 Etude 2. La VBM, la segmentation manuelle et la segmentation automatisée détectent-ils de façon équivalente les différences de volume hippocampiques dans la dépression majeure?

2.1.4.1 Objectif

L'objectif de cette étude est de définir plus précisément la partie de l'hippocampe affectée dans la dépression majeure en phase aigüe, en comparant différentes méthodes d'analyses.

2.1.4.2 Méthode

La structure des régions cérébrales peut depuis 1977 être étudiée chez l'homme in vivo grâce à l'Imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM est une procédure efficace dans la localisation des structures cérébrales.

L'IRM repose sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire, i.e. sur le couplage entre le moment magnétique du noyau des atomes et le champ magnétique externe. En 1975, Richard Ernst propose d'utiliser la transformée de Fourier pour analyser le codage en fréquence et en phase du signal IRM. En 1977, Damadian réalise la première image d'un corps humain vivant. L'aimant, au cœur du fonctionnement de l'appareil IRM, produit le champ magnétique principal appelé B0 qui est constant et permanent. Le nombre de Teslas (T), unité de mesure de la puissance du champ magnétique, indique l'intensité de B0. Pour cette étude structurale dans la dépression majeure, nous avons utilisé une IRM 1.5T (1.5T équivaut à 30 000 fois le champ magnétique terrestre). Avec un tel champ magnétique, la résolution est de l'ordre du mm^3. Le champ magnétique d'intensité élevée permet d'améliorer le rapport signal sur bruit. La résolution spatiale en dépend. A 1,5 T, nous sommes loin de pouvoir différencier le GD du CA. A l'heure actuelle des IRM 7T et 11,3T pour l'homme existent et l'étude in vivo de résolution de l'ordre de 0.7 mm^3 ou de (0.25mm^2x1.2 mm) devient possible.

La localisation spatiale des atomes est obtenue en ajoutant un gradiant directionnel sur le champ magnétique de base. La relaxation des protons sera alors modifiée par la variation du champ magnétique. Les techniques de traitement du signal utilisent les algorithmes de transformées de Fourier rapides qui permettent alors de localiser l'élément de volume (voxel).

Lorsqu'un proton est soumis au champ B0, il s'oriente dans la direction de celui-ci : Les protons vont se répartir de façon soit parallèle à B0, soit antiparallèle à B0. Il y a un peu plus de protons parallèles que de protons antiparallèles. Cette différence minime [pour un B0 = 0,5T et à environ 37°C sur 1 000 002 de protons il y a 500 002 protons parallèles], suffit à produire un signal à l'échelle tissulaire qui sera l'origine de la formation d'une image, via la formation d'un vecteur d'aimantation macroscopique M.

Pour le discriminer de B0, un champ magnétique tournant B1 (onde radiofréquence) est ajouté. B1 permet de basculer les protons dans le plan xOy. Le temps T1 correspond au temps de retour que la magnétisation longitudinale du proton met pour revenir à 63% de sa valeur originale (i.e. temps de relaxation longitudinale). Le temps T2* correspond au temps de retour de la magnétisation transverse du proton pour revenir à 37% de sa valeur originale (i.e. temps de relaxation transverse).

Les tissus ont des temps T1 et T2* différents en fonction de leur richesse en protons et en fonction du milieu dans lequel ces derniers évoluent. Ils renvoient alors des signaux différents. T1 : après stimulation de B1 avec un temps de répétition (TR) court, on ne laisse pas le temps aux protons de certains tissus de revenir à l'équilibre alors que pour les protons d'autres tissus le temps est suffisamment long. Lorsque l'on mesure l'état d'énergie des atomes des tissus, on note des écarts d'état entre ces différents atomes.

En utilisant un TR court et un temps d'écho (TE) court (qui neutralise les différences de temps T2*), on obtient un contraste d'image pondérée en T1, « pondération anatomique » : la substance blanche apparaît plus claire que la substance grise, elle-même plus claire que le liquide cérébro-spinal.

Les analyses d'IRM structurelles se basent sur la discrimination d'intensité de la substance grise, de la substance blanche et du liquide cérébro-spinal. La substance grise est le centre d'intérêt de nos études car elle contient la majorité des corps des neurones.

Les différentes régions cérébrales sont étudiées soit via une segmentation de la région soit par un système de comparaison de groupes proposé dans SPM (Ashburner, 2000, 2007). Lors de la segmentation, la région est dessinée chez chaque sujet selon un protocole définissant la forme de cette région - à l'aide de logiciels de type DISPLAY (Pruessner et al. 2000), BRAINVISA (Cointepas et al. 2001). Avec SPM il s'agit d'une analyse morphométrique voxel par voxel qui nécessite de transformer les images vers un référentiel commun.

La région hippocampique a été récemment définie dans le protocole de Pruessner (2000), incluant fimbria, alveus, GD, CA et excluant le subiculum. La segmentation

automatique disponible sur le logiciel BRAINVISA, nommée SACHA (Segmentation Automatique Compétitive de l'Hippocampe et de l'Amygdale) est très proche du protocole proposé par Pruessner (Chupin et al. 2007, 2009). Une légère différence de définition existe au niveau de la fin de la queue de l'hippocampe, SACHA, définit une queue plus large que celle du protocole de Pruessner. L'avantage des analyses basées sur la volumétrie est qu'elles utilisent et donnent l'information issue de l'image de façon individuelle.

2.1.4.3 Article 2: *Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression?* Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y, Kinkingnéhun S, Lemogne C, Le Bastard G, Lepage M, Garnero L, Colliot O, Fossati P. NeuroImage. 2008.

NeuroImage 45 (2009) 29–37

Contents lists available at ScienceDirect

NeuroImage

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynimg

Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression?

Loretxu Bergouignan [a,*], Marie Chupin [b,g,i], Yvonne Czechowska [c,d,e], Serge Kinkingnéhun [f,g,h,i], Cédric Lemogne [a,j], Guillaume Le Bastard [a], Martin Lepage [c,d,e], Line Garnero [b,g,i], Olivier Colliot [b,g,i], Philippe Fossati [a]

[a] CNRS UMR 7593, Emotion Center, Department of Psychiatry, Groupe Hospitalier Pitié-Salpétrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, Paris 75013 and IFR Neuroscience, France
[b] CNRS UPR 640, LENA, Cognitive Neuroscience and Brain Imaging Laboratory, 47 Boulevard de l'Hôpital, Paris 75013 and IFR Neuroscience, France
[c] Brain Imaging Group, Douglas Hospital Research Centre, Verdun, Canada
[d] Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, PQ, Canada
[e] Department of Neurology, McGill University, Montreal, PQ, Canada
[f] INSERM U610, Paris, France
[g] IFR-49, Orsay, France
[h] e(ye)BRAIN, Paris, France
[i] UPMC Univ Paris 06, France
[j] Department of C-L Psychiatry, European Georges Pompidou Hospital, 75015 Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 30 May 2008
Revised 5 November 2008
Accepted 10 November 2008
Available online 21 November 2008

Keywords:
MRI
Depressed patients
Hippocampus
Head
Body
Tail
VBM
DARTEL

ABSTRACT

Context: According to meta-analyses, depression is associated with a smaller hippocampus. Most magnetic resonance imaging (MRI) studies among middle aged acute depressed patients are based on manual segmentation of the hippocampus. Few studies used automated methods such as voxel-based morphometry (VBM) or automated segmentation that can overcome certain drawbacks of manual segmentation (essentially intra- and inter-rater variability and operator time consumption).
Objective: The aim of our study was to compare the sensitivity of manual segmentation, automated segmentation and VBM to detect hippocampal structural changes in middle aged acute depressed population.
Method: Twenty-one middle aged depressed inpatients and 21 matched controls were compared regarding their hippocampal structure using VBM with SPM5, manual segmentation and an automated segmentation algorithm. The VBM-ROI analysis was performed using two different normalization methods: the standard approach implemented in SPM5 and the most recent DARTEL algorithm.
Results: Using VBM-DARTEL, when corrected for multiple comparisons, significant volume differences were detected between groups in different regions and more specifically in hippocampus with ROI analyses. Whereas using standard VBM (without DARTEL), ROI analyses did not show bilateral volume between group differences.
Significant hippocampal volume reductions between patients and controls were also detected using manual segmentation (−11.6% volume reduction, $p<0.05$) and automated segmentation (−9.7% volume reduction, $p<0.05$). VBM-DARTEL and automated segmentation show equal sensitivity in detecting hippocampal differences in depressed patients, while standard VBM was unable to detect hippocampal changes. Both VBM-DARTEL and automated segmentation could be used to perform large scale volumetric studies in humans. The new automated segmentation technique could further explore and detect hippocampal subpart differences that could be very useful for clarifying physiopathology of psychiatric disorders.
© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

The hippocampus is a central component of the limbic system and has a complex set of interconnections with limbic elements involved in emotional processing (Nieuwenhuys et al., 1988). Depression is characterized by emotional impairment. Hippocampal abnormalities could then have a pathophysiologic role in depression regardless of their ultimate etiology.

Several neuroimaging studies evaluating structural changes of the hippocampus in acute depression have reported significant volume reduction in patients compared to healthy subjects (Frodl et al., 2002, 2006; Bell-McGinty et al., 2002; Saylam et al., 2006; Maller et al., 2007; Colla et al., 2007; Ballmaier et al., 2008; Vasic et al., 2008). Two

* Corresponding author. Fax: +33 153790770.
E-mail address: loretxu@alternatiba.org (L. Bergouignan).

1053-8119/$ – see front matter © 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.neuroimage.2008.11.006

Author's personal copy

meta-analyses reviewing 12 studies and over 300 patients concluded that hippocampal volume is reduced in unipolar depression (Videbech and Ravnkilde, 2004; Campbell et al., 2004). Although the patient populations were highly heterogeneous regarding age, gender distribution, age at onset of the disorder, average number of depressive episodes, and response to treatment, depression was associated with significant reduction in hippocampal volume in both hemispheres. Videbech and Ravnkilde (2004) reported a weighted average reduction of hippocampal volume of 8% on the left side and 10% on the right side.

Nevertheless, some studies did not observe any difference in hippocampal volume between acute depressed patients and controls (Mervaala et al., 2000; Vakili et al., 2000; Von Gunten et al., 2000; Rusch et al., 2001; Posener et al., 2003; Caetano et al., 2004; Hastings et al., 2004). Clinical characteristics of the studied acute depressed populations, such as first vs. multiple depressive episodes, duration of illness and presence of sexual abuse may account for the discrepancies between findings; however the divergent results could also be partly explained by methodological differences.

In the vast majority of these studies, hippocampal volumetry was performed using a manual segmentation protocol. Divergent measuring protocols could explain the divergent findings (Geuze et al., 2005). Furthermore, manual segmentation of the hippocampus is operator time consuming, requires specific anatomical expertise and may result in high intra- and inter-rater variability.

Two studies used voxel-based morphometry (VBM) with SPM (Bell-McGinty et al., 2002; Vasic et al., 2008). VBM is a fully automatic technique which allows an objective analysis of anatomical differences between groups across the whole-brain. It involves a voxel-wise comparison between two groups of subjects of the local concentration of gray matter or volume comparison using Jacobian modulation (Ashburner and Friston, 2000). VBM has been applied in different types of neuropsychiatric pathologies. Among psychiatric disorders, several studies have used VBM in patients with schizophrenia (Seidman et al., 1999; Kubicki et al., 2002; Job et al., 2002, 2003; Moorhead et al., 2004; Borgwardt et al., 2007a; Rametti et al., 2007), and all of these studies reported hippocampal volume differences between patients and healthy subjects. To the best of our knowledge, only Bell-McGinty et al. (2002) and Vasic et al. (2008) have applied VBM in acute depressed patients. Bell-McGinty et al. (2002), using SPM99, reported gray matter concentration differences in the hippocampus between patients and controls but their p-value was not corrected for multiple comparisons ($p=0.001$, uncorrected), and their research population was composed exclusively of elderly subjects. Recently, Vasic et al. (2008) interested in the relationship between gray matter (GM) abnormalities, psychopathology and cognitive impairment, studied GM concentration and volume differences between middle aged acute depressed patients and controls. Using SPM5, they have shown significant volume differences for the left hippocampus. However, as these volume differences were observed with an uncorrected voxel level height threshold of $p<0.001$, it is unclear whether, in middle aged depressed patients, VBM can detect hippocampal volume differences when using a properly corrected statistical threshold.

Also, a preprocessing step of the VBM in SPM has recently been improved with the Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra (DARTEL) registration method (Ashburner, 2007). This technique, being more deformable, notably improves the realignment of small inner structures (Yassa et al. 2008). To the best of our knowledge, no studies have yet used DARTEL in acute depressed patients. More generally, this very recent technique has only been used in two VBM studies (Martino et al. 2008; Stonnington et al. 2008).

In addition, one study used a semi-automatic hippocampal segmentation method (Posener et al., 2003). Automated and semi-automatic methods have been developed for systematic segmentation of the hippocampus. These methods are less operator time-consuming and generate less inter and intra-rater variability than manual segmentation (Csernansky et al., 2002; Fischl et al., 2002; Chupin et al., 2007). Using a semi-automated segmentation of the hippocampus (Csernansky et al., 2002, Posener et al. (2003)) were able to detect hippocampal changes in acute depressed patients. Chupin et al. (2007) have recently developed an automated method, called SACHA ("Segmentation Automatisée Compétitive de l'Hippocampe et de l'Amygdale"), to segment the hippocampus and the amygdala. This method has been validated by comparison with manual tracing in healthy controls and in patients with Alzheimer's disease (AD) (Chupin et al., 2007). It has also been successfully applied to detect significant hippocampal volume reduction in patients with AD and in patients with mild cognitive impairment (MCI) (Colliot et al., 2008). However, hippocampal volume reductions in AD and in MCI are more severe than in acute depressed patients, with the latter average reduction ranging at 9% according to meta-analyses (Campbell et al., 2004; Videbech et al., 2004).

The purpose of our study was to compare the sensitivity of VBM, manual segmentation and automated segmentation to detect hippocampal volume differences in depression. To achieve this goal we compared VBM with two segmentation methods (a manual segmentation method and the automated method SACHA) in the same groups of middle aged acute depressed patients and healthy controls.

Methods

Participants

Depressed inpatients fulfilling the DSM-IV criteria for a major depressive episode (unipolar depressive disorder) were recruited from the psychiatry department of the Pitié-Salpêtrière Hospital. Healthy controls with no history of psychiatric disorders were recruited from the community to match the patients for age and level of education. All participants were right-handed. Participants were screened for past or current DSM-IV axis I diagnoses by two psychiatrists (CL and GL) with the Mini International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al., 1998). Severity of depression was assessed using the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979) and the Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961). Exclusion criteria were history of manic episode, psychotic features, neurological illness, medical disorders or medication likely to affect cognition, history of substance-related disorders or electroconvulsive therapy in the previous 12 months. Written informed consent was obtained for each participant. The study was approved by the Ethics Committee for Biomedical Research of the Pitié-Salpêtrière Hospital.

MRI acquisition

High-resolution three-dimensional (3D) T_1-weighted images were acquired on a 1.5-T whole-body scanner (SIGNA, GE, Milwaukee, WS, USA). The MRI parameters of the 3D magnetization-prepared rapid gradient-echo (3D-MPRAGE) (Mugler and Brookeman, 1991) sequences were as follows: TR=10.2 ms; TE=2.04 ms; TI=400 ms; FOV=256 mm, flip angle=10°. The images were acquired with an in-plane spatial resolution of 0.9375 mm and with 106 contiguous sagittal 1.5 mm thick slices for 39 participants and with 124 contiguous sagittal 1.3 mm thick slices for 3 participants. Thus, nearly isotropic three-dimensional MR data sets were obtained, making highly accurate volumetric MR measurements possible.

The three methodologies

The main goal of our study was to compare each method's (manual, automated, VBM) sensitivity to detect subtle hippocampal

Author's personal copy

volume differences between the depressed and normal control groups. We then matched the statistical designs of all three analyses as close as possible. We have included gender and age as covariates in the three statistical analyses.

VBM-DARTEL analysis

Voxel-based morphometry (Ashburner and Friston, 2000) was performed using SPM5 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). The VBM preprocessing included five steps:

(1) Check for scanner artefacts and gross anatomical abnormalities for each subject. (2) Set image origin at the Anterior Commissure AC. (3) Use of Hidden Markov Random Field (HMRF) option in the segmentation part of the VBM5 toolbox to minimize the noise level of the segmentation. (4) Use DARTEL toolbox to have a high-dimensional normalization protocol. We followed John Ashburner's chapter in its standard version including the MNI space transformation (Ashburner, 2007) (see Fig. 1), but we performed the MNI space transformation with Donald McLaren's script that modifies John Ashburner's script of code for transforming DARTEL templates and images to MNI space (see Appendix A, Fig. 1). (5) Check for homogeneity across sample and use the standard version of the smoothing (i.e. 8). After this preprocessing we obtained smoothed modulated normalized data that we used for the statistical analysis.

Standard VBM analysis

For comparison on hippocampal difference sensitivity, we also repeated the ROI analysis using the more widely used standard SPM5 segmentation code (Ashburner and Friston, 2005) instead of the diffeomorphic registration algorithm. For this standard version we used HMRF segmented modulated images (obtained with step 3) and smoothed those images at 12.

Whole-brain volume comparison

The two groups (depressed patients and controls) were compared using multiple factorial comparisons with the sample as studied factor.

As the Jacobian modulation takes into account both local and global normalization, we had to correct for head-size, we thus added the Total Intracranial Volume (TIV) as covariate in the statistical analysis. TIV was calculated as the sum of GM, White Matter (WM) and Cerebrospinal Fluid (CSF) volumes, derived from SPM5 toolbox's HMRF segmentations. Thus, an analysis of covariance (ANCOVA) was computed to detect differences in gray matter volume between groups. Gender, age and TIV were included as nuisance covariates. To correct for multiple comparisons, we applied the false discovery rate (FDR) approach (Genovese et al., 2002), which controls the expected proportion of false positives among suprathreshold voxels (Benjamini and Hochberg, 2000). We used a threshold of $p<0.05$.

ROI analysis using hippocampal masks (MARINA)

Since the purpose of our study was to assess hippocampal changes, we also performed a region of interest (ROI) analysis restricted to the hippocampus. Indeed, when an a priori hypothesis is made on a specific region, an ROI analysis is more sensitive than a whole-brain comparison. We created a mask of right and left hippocampus with the MARINA software (MAsks for Region of Interest Analysis, Version

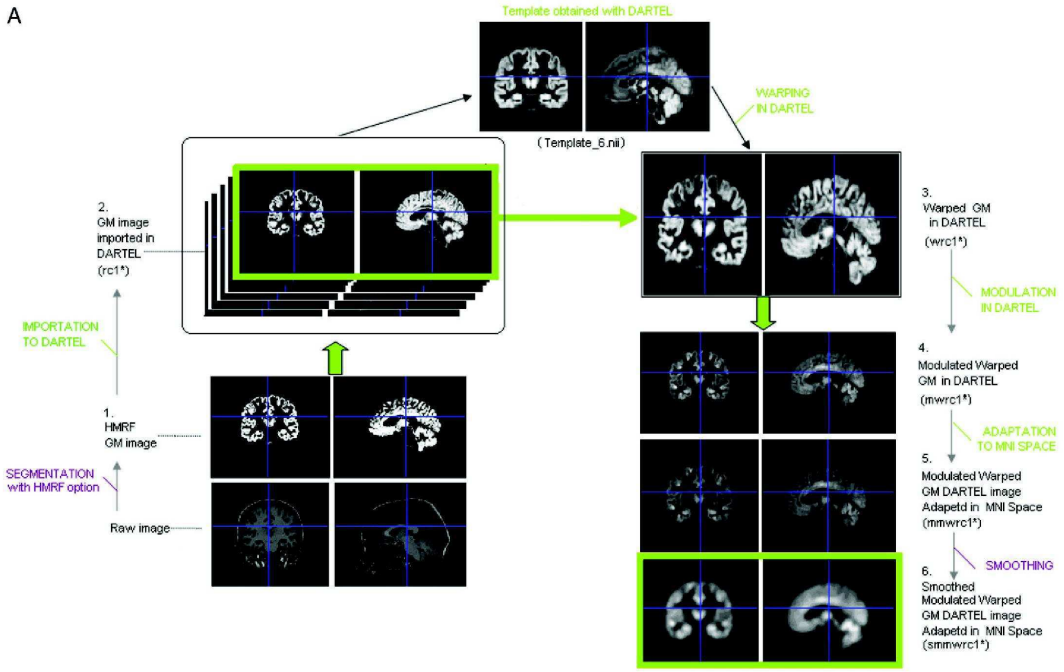


Fig. 1A. HMRF and DARTEL preprocessing in VBM 5 in a subject of our control group.

Author's personal copy

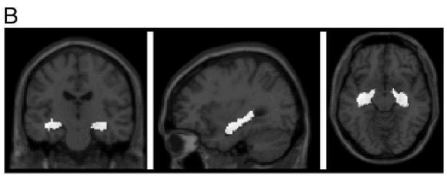


Fig. 1B. Used mask for VBM-ROI analyses.

0.6.1, B. Walter, Giessen, Germany, 2002). This mask was then inserted as the explicit mask in our VBM factorial analyses.

When doing ROI analyses in standard VBM: analysis of covariance (ANCOVA) computed on HMRF segmented modulated and smoothed images between groups with gender, age and TIV included as nuisance covariates.

Within the hippocampal mask, we set significance at a threshold of uncorrected $p<0.001$.

Manual segmentation of the hippocampus

We segmented the hippocampus according to the protocol introduced by Pruessner et al. (2000). Prior to manual hippocampal segmentation, the following preprocessing steps were performed: non-uniformity correction, linear registration to standard stereotaxic space (using the ICBM 152 template), and signal intensity normalization. Volumetric analysis was performed with the interactive software package DISPLAY developed at the Brain Imaging Center of the Montreal Neurological Institute. This program allows visualization of MR images in all orientations. The protocol includes the fimbria, alveus, dentate gyrus, cornu ammonis and excludes the subiculum. Measurements were performed by a trained rater (LB), who was blind to group membership and clinical information. The whole procedure takes about 90 min for each side. To assess intra-rater reliability, volumetric measurement of the hippocampus was carried out twice for 10 participants; the time between two successive sessions was 8–12 months. Intra-rater reliability was assessed using Pearson's intra-class correlation (Fig. 2).

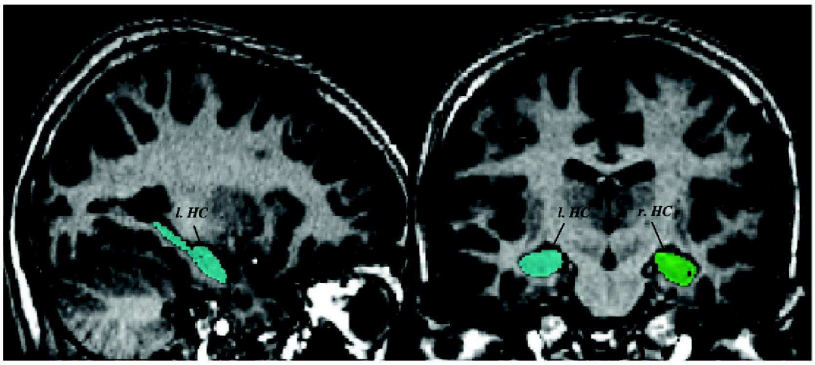
Statistical analysis

To test for differences between depressed patients and controls, a repeated measures ANCOVA (analysis of covariance) was used, with one between-subject grouping factor (patients and controls), one within-subject factor (laterality: left, right) and gender and age as covariates.

Automated segmentation of the hippocampus using SACHA

Automated segmentation was performed using the SACHA software (Chupin et al., 2007) included in the Brainvisa image analysis platform (Institut Fédératif de Recherche de Neuroimagerie, IFR 49, Saclay, France, Cointepas et al., 2001, http://www.brainvisa.info/). SACHA extracts the hippocampus from a native scan according to the protocol described in Chupin et al. (2007), Appendix C. As in the manual protocol, the fimbria, alveus, dentate gyrus, cornu ammonis are included and the subiculum excluded.

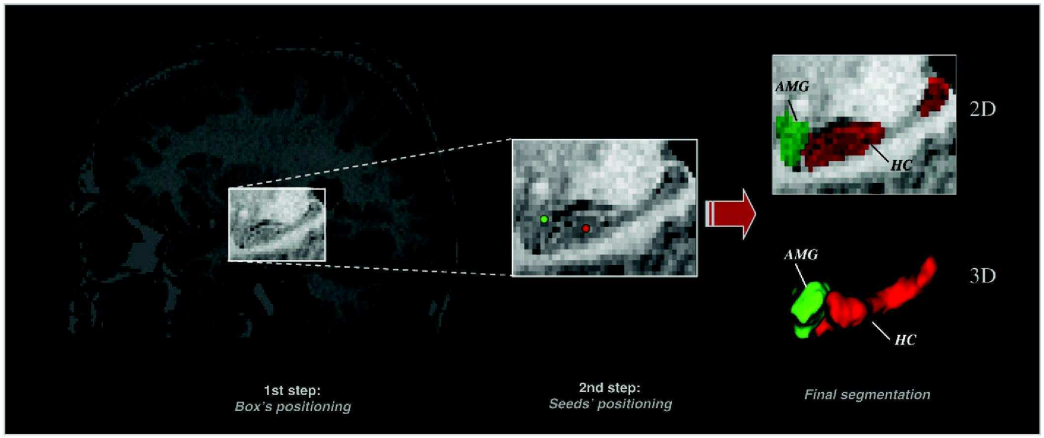
This software relies on region deformation, introducing a competition between the hippocampus and the amygdala. It gives the volume of both regions; here we only took hippocampal volumes into account. The method requires the following initialization from the operator. First, a bounding box is manually defined around the amygdalo–hippocampal complex (Fig. 3, 1st step) by selecting six slices that correspond to the limits of the hippocampus and the amygdala. The dimension of the bounding box is typically around 30×50×20 voxels. Then, two seeds are placed, one in the hippocampus and one in the amygdala (Fig. 3, 2nd step). These seeds constitute the starting points of the deformation process. They are positioned close to the centre of the amygdala and the center of the head of the hippocampus. Lastly, starting from these two seeds, the algorithm automatically aggregates voxels and converges to the segmentation of the two structures (Fig. 3, 'Final segmentation'). Additionally, two parameters of the algorithm can be adjusted: a radiometric parameter and a geometric parameter. 1) The radiometric parameter controls the ratio between the intensity characteristics (mean and Standard Deviation (SD)) of the hippocampus and the amygdala and those of the gray matter. The ratio between the mean and SD of the intensity of the amygdala and the



l. HC= left Hippocampus; *r. HC*= right Hippocampus

Fig. 2. Left hippocampus segmented with Pruessner's manual segmentation protocol in a subject of our patient group: *l. HC*=left hippocampus; *r. HC*=right hippocampus.

Author's personal copy



HC= Hippocampus; *AMG*= Amygdala

Fig. 3. Right hippocampus segmented with SACHA software in a subject of our control group: *HC*= hippocampus; *AMG*= amygdala.

hippocampus and those of gray matter may depend on image contrast. For this reason, two preset values controlling these intensity ratios can be chosen depending on the visual contrast of the image. 2) The geometric parameter controls the degree of influence of an anisotropic regularisation strategy taking into account the particular shape in the tail of the hippocampus. Namely, growth in the tail will be influenced by a parameter called tail's anisotropy. These parameters can be adjusted when the hippocampus is atrophied. The default radiometric parameter is 1 and the tail's anisotropy is at 1. The whole procedure takes about 10 min for each side. Measurements were performed by a trained rater (LB) who was blind to group membership and clinical information.

The SACHA algorithm has been validated only on native data and not on normalized data. We used this standard version and obtained non-normalized hippocampal segmentations. We thus had to take into account brain inter-subject variability during the statistical analyses.

Statistical analysis

We took TIV into account in the statistical analyses. ANCOVA was used to test for differences between depressed patients and controls, with one two-level-between-subject factor (group: patients, controls), one within-subject factor (laterality: left, right) and gender, age and TIV as covariates.

Table 1
Clinical and demographic characteristics of participants

	Patients				Controls					
	Mean	s.d.	Min	Max	Mean	s.d.	Min	Max	test *t*	
Age	33.16	9.58	20	49	28.21	5.50	21	38	$t=1.82$	$p>0.05$
Scholar level	13.05	2.50	9	17	14.14	2.06	9	17	$t=-1.51$	
Number of MDE	2.18	1.13	1	5						
Duration of illness (years)	8.45	9.03	0.33	27						
Age on the first MDE	23.8	8.65	13	46						
Duration of the last MDE (month)	4.56	3.22	1	12						
Number of hospitalizations	1.53	1.06	1	5						
MADRS	28.71	6.82	18	40						
BDI	19.36	4.67	13	27						

MDE = Major Depression Episode. MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale. BDI = Beck Depression Inventory.

We added an ANCOVA with one two-level-between-subject factor (group: patients, controls), one within-subject factor (laterality: left, right) and gender, age and Total Cerebral Volume (TCV) as covariates. The TCV was calculated as the sum of GM and WM. We added this analyse to ensure that the segmentation of the CSF did not influence the results.

Results

Participants' description

Twenty-one unipolar depressed inpatients (17 women, 4 men) and 21 healthy controls (14 women, 7 men) were recruited. All controls had no history of psychiatric disorder. Clinical and demographic characteristics of the participants are displayed in Table 1.

All patients were taking antidepressants and were tested within the first week of receiving their treatment. Sedative drugs were not allowed on the experiment day. One male depressed inpatient was excluded from the study population due to an abnormal enlargement of the lateral ventricles revealed by the MRI scanning. This patient was hospitalized due to suicidal thoughts and subsequently experienced atypical memory symptoms.

VBM results

Whole-brain analysis with DARTEL-VBM

No scanner artefacts or gross anatomical abnormalities were found. After the segmentation and the normalization, no outlier was found when checking for homogeneity. No subject was excluded from the analyses.

Table 2
Regions of GM volume difference in VBM5 with FDR correction

Region	Side	*x*	*y*	*z*	*Z*-score (*t*-value)
Cingulate gyrus (BA 24)	Right	7	−3	46	5.77 (7.68)
Middle temporal gyrus	Right	57	−6	−21	4.56 (5.43)
Posterior lobe	Right	19	−71	−15	4.32 (5.05)
Superior parietal lobule	Right	28	−57	50	4.24 (4.94)
Parahippocampal gyrus	Right	41	−32	−11	4.21 (4.89)
Inferior semi-lunar lobule	Left	−33	−65	36	4.13 (4.78)

BA= Brodmann Area.

Author's personal copy

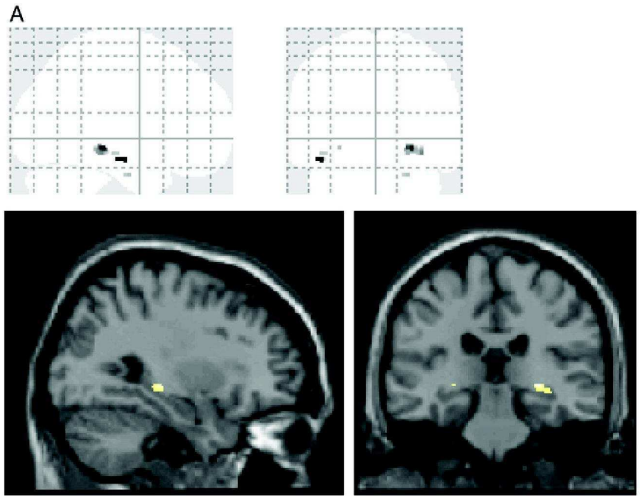


Fig. 4A. Hippocampal volume difference observed in VBM5, including DARTEL preprocessing, in MARINA hippocampus restricted ROI analyses with $p<0.001$ uncorrected threshold.

As some artefacts appeared outside the brains, which could not be due to real differences, we have added a mask, namely a canonical brain image. The whole-brain VBM analysis showed significant volume differences in different regions including the parahippocampal gyrus, but not hippocampus (see Table 2), using a threshold of $p<0.05$ and the FDR method.

ROI analysis

VBM-DARTEL. When doing ROI analyses with the SPM5 VBM-DARTEL procedure: analysis of covariance (ANCOVA) with a threshold of $p<0.001$ uncorrected showed significant bilateral hippocampal differences (see Fig. 4A).

Standard-VBM

When doing ROI analyses with the standard SPM5 VBM procedure: analysis of covariance (ANCOVA) with a threshold of $p<0.001$ uncorrected showed slight significant differences restricted to the left hippocampal region. However, the small region that appears is outside the hippocampus, and it is therefore difficult to conclude that this difference is related to hippocampal changes (see Fig. 4B).

Manual hippocampal volumetry

The intra-rater reliability (intra-class correlation) was 0.89 for the left hippocampus and 0.82 for the right hippocampus.

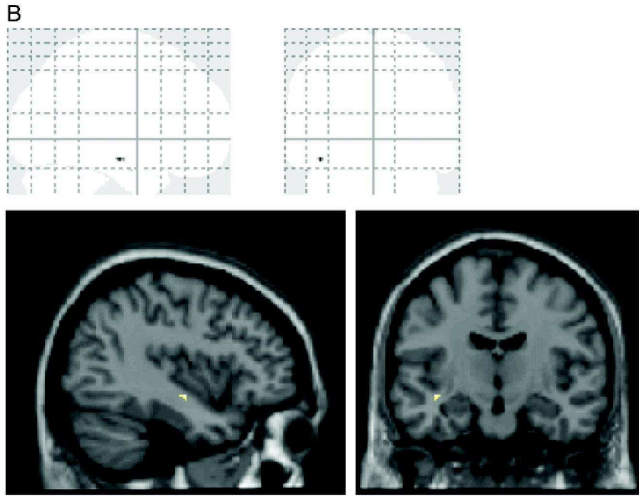


Fig. 4B. Hippocampal volume difference observed in VBM5, without DARTEL preprocessing, in MARINA hippocampus restricted ROI analyses with $p<0.001$ uncorrected threshold.

Author's personal copy

Mean left hippocampal volumes were 3.95 $cm^3 \pm 0.75$ (range: 2.25–5.41) for depressed patients and 4.42 $cm^3 \pm 1.04$ (range: 2.36–6.93) for control participants. Right hippocampal volumes were 3.93 $cm^3 \pm 0.80$ (range: 2.32–5.70) for depressed patients and 4.50 $cm^3 \pm 1.06$ (range: 2.47–7.16) for control participants. The ANCOVA with hippocampal volume as the dependent variable and gender and age as covariates revealed no side effect ($F=0.514$, $df=38$, $p=0.478$) or group×side interaction ($F=0.031$, $df=38$, $p=0.861$). However a significant group effect was revealed ($F=4.718$, $df=38$, $p<0.05$). The mean hippocampal volume reduction in patients compared to controls was 11.6% (10.6% on the left and 12.6% on the right). Detailed results are presented in Table 3.

Automated hippocampal volumetry

Seventy-four (74/84=88%) hippocampi were segmented with the default parameters. Ten segmentations needed parameter adjustments: for radiometric parameters, five were set at 0 (bad contrast); for tail's geometric parameter two had the tail's anisotropy set at 0, six at 2 and one at 3.

Left hippocampal volumes were 2.73 $cm^3 \pm 0.35$ (range: 2.23–3.27) for depressed patients and 2.95 $cm^3 \pm 0.31$ (range: 2.45–3.47) for control participants. Right hippocampal volumes were 2.71 $cm^3 \pm 0.47$ (range: 1.38–3.40) for depressed patients and 3.10 $cm^3 \pm 0.33$ (range: 2.63–3.73) for control participants. Detailed results are presented in Table 4.

The ANCOVA with the hippocampal volume (cm^3) as the dependant variable and the TIV, gender and age as covariates revealed no significant side effect ($F=0.842$, $df=37$, $p=0.365$) or group×side interaction ($F<0.001$, $df=37$, $p=0.992$). However a significant group effect was revealed ($F=6.504$, $df=37$, $p<0.05$). The ANCOVA with the hippocampal volume (cm^3) as the dependant variable and the TCV, gender and age as covariates revealed similar results [no significant side effect ($F=1.467$, $df=37$, $p=0.233$), or group×side interaction ($F=0.022$, $df=37$, $p=0.884$), but a significant group effect ($F=4.234$, $df=37$, $p<0.05$).

The mean hippocampal volume reduction in patients compared to controls was 9.7% (7.8% on the left and 11.6% on the right). *T* test on TIV values showed no significant difference between group ($t=0.836$, $df=40$, $p=0.408$).

Supplementary analyses

When analysing our data with the standard normalization of SPM5 (i.e. without DARTEL normalization) VBM analyses were unable to reveal bilateral hippocampal changes. This could be due to the fact that, in patients with depression, volume loss could be mostly found in the posterior subparts of the hippocampus, the hippocampal anterior part being preserved (Maller et al., 2007) and that this posterior part needs a good realignment. This may account for the discrepancies between VBM without DARTEL and with DARTEL. Since the posterior part of the hippocampus is a thin elongated structure, it might not be accurate for VBM analyses without DARTEL realignment. To test this hypothesis, we used the SACHA software and divided each automated hippocampal labels into head, body and tail. We used ANCOVA with one two-level-between-subject factor (group: patients, controls), two within-subject factors [1) subpart: head, body, tail; 2) laterality: left, right], and sex and TIV as covariates. This revealed a significant group by subpart effect ($p=0.018$). We then performed distinct ANCOVAs for each subpart of the hippocampus to determine which one triggered this effect. There was no significant effect on the head ($p=0.299$). There was a significant group effect on the body ($p=0.003$) and a tendency of group effect on the tail ($p=0.093$). Detailed results are presented in Table 5.

Table 3
Hippocampal volumes (cm^3) using manual segmentation

	Left Hc manual segmentation				Right Hc manual segmentation			
	Mean	s.d.	Min	Max	Mean	s.d.	Min	Max
Patients	3.95	0.75	2.25	5.41	3.93	0.80	2.32	5.70
Controls	4.42	1.04	2.36	6.93	4.50	1.06	2.47	7.16

Table 4
Hippocampal volumes (cm^3) using automated segmentation

	Left Hc automated segmentation				Right Hc automated segmentation			
	Mean	s.d.	Min	Max	Mean	s.d.	Min	Max
Patients	2.73	0.35	2.23	3.27	2.71	0.47	1.38	3.40
Controls	2.95	0.31	2.45	3.47	3.10	0.33	2.63	3.73

Discussion

ROI-based VBM with DARTEL normalization (but not with standard normalization) as well as manual and automated segmentation of the hippocampus were able to detect significant bilateral hippocampal volume reduction in acute depressed patients compared to controls. There were comparable degrees of hippocampal reduction with manual segmentation and automated segmentation.

This significant hippocampal volume reduction in acute depressed patients is consistent with the two meta-analyses of Videbech and Ravnkilde (2004) and Campbell et al. (2004).

Thus, according to our results the three methods (ROI-based VBM-DARTEL, manual and automated segmentation) are sensitive enough to detect hippocampal volume differences in acute depression. As specified in the introduction, only two studies using VBM (the standard version) have been published in acute depressed patients. The study of Bell-McGinty et al. did not find any significant gray matter differences in the hippocampal region with corrected p values but found some with an uncorrected *p* value at $p=0.001$ (Bell-McGinty et al., 2002) and Vasic et al. (2008) have recently found positive results in middle aged acute depressed patients (Vasic et al., 2008). A study in chronic patients found positive results with VBM (Shah et al., 1998). Some other works might have been done with standard-VBM in acute depression, but these may have not been published due to negative results.

In our study, the results of whole brain analysis with VBM-DARTEL were close to the results of Vasic et al. (2008). In our study, when using a FDR corrected threshold of $p<0.05$, there were volume differences on middle temporal gyrus, parahippocampal gyrus, superior parietal lobule, and cingulate gyrus.

VBM is a fully automatic technique which allows an objective analysis of anatomical differences between groups across the whole-brain. Its main advantage is to simultaneously analyse many different brain regions. With its diffeomorphic image registration algorithm (DARTEL), it has certainly improved the realignment. Even if it is not yet totally user-friendly and needs to run during few days to get the template, DARTEL is a real improvement over the standard approach specially for the medial temporal lobe (Yassa et al. 2008), including, as we can see with our results, an improvement for the hippocampus analyses.

Using a subdivision of the automated segmentation into hippocampal head, body and tail, we observed that our depressed patients had no significant volume reduction in the head of the hippocampus but showed a significant difference in the body and a trend in the tail. This is consistent with the results of Maller et al. (2007), who found a more pronounced difference in the posterior part of the hippocampus. On the contrary, in schizophrenia, atrophy seems to mainly affect the hippocampal head (Csernansky et al., 2002). Several studies using the standard version of VBM with SPM have shown hippocampal gray matter differences when comparing schizophrenic patients with healthy controls (Kubicki et al., 2002; Job et al., 2002, 2003; Moorhead

Author's personal copy

Table 5
Hippocampal head, body and tail volumes (cm^3) using automated segmentation

	Left hippocampus						Right hippocampus					
	Head		Body		Tail		Head		Body		Tail	
	Mean	s.d.	Mean	s.d.	Mean	s.d.	Mean	s.d.	Mean	s.d.	Mean	s.d.
Patients	1.46	0.33	0.75	0.09	0.52	0.21	1.67	0.62	0.72	0.11	0.42	0.29
Controls	1.52	0.24	0.83	0.13	0.62	0.17	1.68	0.35	0.85	0.15	0.56	0.18

et al., 2004; Borgwardt et al., 2007b; Rametti et al., 2007). These different spatial patterns of hippocampal atrophy between depression and schizophrenia might have influence VBM standard version's sensitivity. With the subdivision in head-body-tail with the automated segmentation, and in the VBM-DARTEL ROI analyses, we can observe that the difference is larger in the posterior part of the hippocampus in our population (see Fig. 4).

Manual and automated segmentation resulted in comparable volume reductions (9.7% vs. 11.6%). However, in both populations, manual volumes were larger than non TIV corrected automated volumes (mean = 4.20 cm^3 for manual segmentation, mean = 2.87 cm^3 for automated segmentation). Considering that the manual and the automated hippocampus segmentation protocols are highly similar, this difference is likely to be due to the normalization in the MNI stereotactic space that was performed prior to manual segmentation with the linear ICBM 152 template (Lancaster et al., 2007).

Our study has some limitations: we did not perform any direct comparison between the methods. The automated segmentation method was done on native scans whereas manual segmentations and VBM after normalization to a standard space (as specified on the methodology, with the modulation we also needed to take into account global differences during statistical analyses with the VBM). One would expect that the sharper edges of the native scans would be as beneficial to manual segmentation as they are to automated segmentation. However, the use of normalization may be beneficial to the manual segmentation because it improves reproducibility and Pruessner's manual segmentation has not been adapted for a segmentation on native MRI images. Whatsoever repeating the manual segmentation on the native scans to have a direct comparison of automated and manual segmentations would in turn not allow for direct comparison to the VBM-DARTEL method that includes spatial normalization as part of the preprocessing. Beyond this limitation, our results confirm the hippocampal difference between patients and controls and highlight the posterior aspect of this difference.

Episodic memory retrieval is critically dependent upon hippocampal integrity (Sapolsky et al., 1990). According to the HIPER model (HIPpocampal Encoding/Retrieval model), activations in the hippocampal region associated with episodic memory encoding are located in the rostral part of the region (i.e. head), whereas activations associated with episodic memory retrieval are located in the caudal part (i.e. body and tail) (Lepage et al., 1998). Episodic memory retrieval is impaired in depressed patients not only in acute state (Lemogne et al., 2006), but also in euthymic state (Bergouignan et al., 2008). The specific anatomical abnormality found in the posterior hippocampus in our study in acute depression may be associated with specific retrieval deficits in depression.

Structural changes in the hippocampus could be due to remodeling of key cellular elements, involving retraction of dendrites, decreased neurogenesis in the dentate gyrus, and loss of glial cells (Cameron et al., 1998; Magarinos et al., 1999; Malberg et al., 2000; McEwen, 1999; Rajkowska, 2000; Rogatsky et al., 1997). According to post mortem clinical studies and animal model studies, most antidepressants stimulate adult hippocampal neurogenesis (Malberg et al., 2000; Perera et al., 2000; Madsen et al., 2000; Van Praag et al., 1999; Duman, 2004). Hippocampal changes could be associated with acute depressed patient's responsiveness to antidepressants. Large scale longitudinal studies evaluating the link between hippocampal atrophy and medication responsiveness are necessary to test this hypothesis.

To summarize, our results demonstrate that automated segmentation and VBM with DARTEL can constitute a viable alternative to manual segmentation to detect hippocampal atrophy in acute depressed patients. The two automated techniques can be used to perform large scale volumetric studies in humans. The new automated segmentation technique could further explore and detect hippocampal subpart differences that could be very useful for clarifying physiopathology and providing further light on the clinical implications of these structural brain abnormalities.

Acknowledgments

We are particularly grateful to the reviewers for their requirement in the VBM part of the paper that has made us notably improve the manuscript. We are also grateful to Lisa Buchy and thank her for the helpful comments and corrections on English language regarding the manuscript.

L.B. is supported by funding from the Institut National du Cancer (The Cancer National Institute).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.neuroimage.2008.11.006.

References

Ashburner, J., 2007t. A fast diffeomorphic image registration algorithm. NeuroImage 15 38 (1), 95–113 Oct.
Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry—the methods. NeuroImage 11, 805–821.
Ashburner, J., Friston, K.J., 2005. Unified segmentation. NeuroImage 26, 839–851 2005.
Ballmaier, M., Narr, K.L., Toga, A.W., Elderkin-Thompson, V., Thompson, P.M., Hamilton, L., Haroon, E., Pham, D., Heinz, A., Kumar, A., 2008. Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression. Am. J. Psychiatry 165 (2), 229–237.
Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbauch, J., 1961. An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatry 4, 561–571.
Bell-McGinty, S., Butters, M.A., Meltzer, C.C., Greer, P.J., Reynolds III, C.F., Becker, J.T., 2002. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. Am. J. Psychiatry 159 (8), 1424–1427.
Benjamini, Y., Hochberg, Y., 2000. On the adaptive control of the false discovery rate in multiple testing with independent statistics. J. Educ. Behav. Stat. 25 (1), 60–83.
Bergouignan, L., Lemogne, C., Foucher, A., Longin, E., Vistoli, D., Allilaire, J.F., Fossati, P., 2008. Field perspective deficit for positive memories characterizes autobiographical memory in euthymic depressed patients. Behav. Res. Ther. 46 (3), 322–333.
Borgwardt, S.J., Riecher-Rössler, A., Dazzan, P., Chitnis, X., Aston, J., Drewe, M., Gschwandtner, U., Haller, S., Pflüger, M., Rechsteiner, E., D'Souza, M., Stieglitz, R.D., Radü, E.W., McGuire, P.K., 2007a. Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. Biol. Psychiatry 61 (10), 1148–1156 15.
Borgwardt, S.J., McGuire, P.K., Aston, J., Berger, G., Dazzan, P., Gschwandtner, U., Pflüger, M., D'Souza, M., Radue, E.W., Riecher-Rössler, A., 2007b. Structural brain abnormalities in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis. Br. J. Psychiatr. (Suppl.) 51, 69–75.
Caetano, S.C., Hatch, J.P., Brambilla, P., Sassi, R.B., Nicoletti, M., Mallinger, A.G., Frank, E., Kupfer, D.J., Keshavan, M.S., Soares, J.C., 2004. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. Psychiatry Res. 132 (2), 141–147 15.
Cameron, H.A., Tanapat, P., Gould, E., 1998. Adrenal steroids and N-methyl-D-aspartate receptor activation regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats through a common pathway. Neuroscience 82 (2), 349–354.

Author's personal copy

Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., MacQueen, G.M., 2004. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. Am. J. Psychiatry 161 (4), 598–607.

Chupin, M., Mukuna-Bantumbakulu, A.R., Hasboun, D., Bardinet, E., Baillet, S., Kinkingnéhun, S., Lemieux, L., Dubois, B., Garnero, L., 2007. Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. NeuroImage 34 (3), 996–1019 1.

Colla, M., Kronenberg, G., Deuschle, M., Meichel, K., Hagen, T., Bohrer, M., Heuser, I., 2007. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. J. Psychiatr. Res. 41 (7), 553–560.

Colliot, O., Chételat, G., Chupin, M., Desgranges, B., Magnin, B., Benali, H., Dubois, B., Garnero, L., Eustache, F., Lehéricy, S., 2008. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. Radiology 248 (1), 194–201.

Csernansky, J.G., Wang, L., Jones, D., Rastogi-Cruz, D., Posener, J.A., Heydebrand, G., Miller, J.P., Miller, M.I., 2002. Hippocampal deformities in schizophrenia characterized by high dimensional brain mapping. Am. J. Psychiatry 159 (12), 2000–2006.

Duman, R.S., 2004. Depression: a case of neuronal life and death? Biol. Psychiatry 1 56 (3), 140–145 Review.

Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., Dale, A.M., 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. Neuron 33 (3), 341–355 31.

Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetzsche, T., Born, C., Groll, C., Jäger, M., Leinsinger, G., Bottlender, R., Hahn, K., Möller, H.J., 2002. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. Am. J. Psychiatry 159 (7), 1112–1118.

Frodl, T., Schaub, A., Banac, S., Charypar, M., Jäger, M., Kümmler, P., Bottlender, R., Zetzsche, T., Born, C., Leinsinger, G., Reiser, M., Möller, H.J., Meisenzahl, E.M., 2006. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. J. Psychiatry Neurosci. 31 (5), 316–323.

Genovese, C.R., Lazar, N.A., Nichols, T., 2002. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. 15(4):870–8.

Geuze, E., Vermetten, E., Bremner, J.D., 2005. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: review of methodologies currently employed. Mol. Psychiatry 10 (2), 147–159.

Hastings, R.S., Parsey, R.V., Oquendo, M.A., Arango, V., Mann, J.J., 2004. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. Neuropsychopharmacology 29 (5), 952–959.

Job, D.E., Whalley, H.C., McConnell, S., Glabus, M., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., 2002. Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. NeuroImage 17 (2), 880–889.

Job, D.E., Whalley, H.C., McConnell, S., Glabus, M., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., 2003. Voxel-based morphometry of gray matter densities in subjects at high risk of schizophrenia. Schizophr. Res. 64 (1), 1–13 1.

Kubicki, M., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., Kasai, K., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., 2002. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. NeuroImage 17 (4), 1711–1719.

Lancaster, J.L., Tordesillas-Gutiérrez, D., Martinez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., Mazziotta, J.C., Fox, P.T., 2007. Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. Hum. Brain Mapp. 28 (11), 1194–1205.

Lemogne, C., Piolino, P., Friszer, S., Claret, A., Girault, N., Jouvent, R., Allilaire, J.F., Fossati, P., 2006. Episodic autobiographical memory in depression: specificity, autonoetic consciousness, and self-perspective. Conscious. Cogn. 15 (2), 258–268.

Lepage, M., Habib, R., Tulving, E., 1998. Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. Hippocampus 8 (4), 313–322.

Madsen, T.M., Greisen, M.H., Nielsen, S.M., Bolwig, T.G., Mikkelsen, J.D., 2000. Electroconvulsive stimuli enhance both neuropeptide Y receptor Y1 and Y2 messenger RNA expression and levels of binding in the rat hippocampus. Neuroscience 98 (1), 33–39.

Magariños, A.M., Deslandes, A., McEwen, B.S., 1999. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. Eur. J. Pharmacol. 371 (2–3), 113–122 29.

Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J., Duman, R.S., 2000. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. J. Neurosci. 20 (24), 9104–9110 15.

Maller, J.J., Daskalakis, Z.J., Fitzgerald, P.B., 2007. Hippocampal volumetrics in depression: the importance of the posterior tail. Hippocampus 17 (11), 1023–1027.

Martino, D., Draganski, B., Cavanna, A., Church, A., Defazio, G., Robertson, M.M., Frackowiak, R.S., Giovannoni, G., Critchley, H.D., 2008. Anti-basal ganglia antibodies and Tourette's syndrome: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study in an adult population. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 79 (7), 820–822.

McEwen, B.S., Tanapat, P., Weiland, N.G., 1999. Inhibition of dendritic spine induction on hippocampal CA1 pyramidal neurons by a nonsteroidal estrogen antagonist in female rats. Endocrinology 140 (3), 1044–1047.

Mervaala, E., Föhr, J., Könönen, M., Valkonen-Korhonen, M., Vainio, P., Partanen, K., Partanen, J., Tiihonen, J., Viinamäki, H., Karjalainen, A.K., Lehtonen, J., 2000. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. Psychol. Med. 30 (1), 117–125.

Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br. J. Psychiatry 134, 382–389.

Moorhead, T.W., Job, D.E., Whalley, H.C., Sanderson, T.L., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., 2004. Voxel-based morphometry of comorbid schizophrenia and learning disability: analyses in normalized and native spaces using parametric and nonparametric statistical methods. NeuroImage 22 (1), 188–202.

Mugler III, J.P., Brookeman, J.R., 1991. Rapid three-dimensional T1-weighted MR imaging with the MP-RAGE sequence. J. Magn. Reson. Imaging 1 (5), 561–567.

Nieuwenhuys, R., Voogd, J., van Huijzen, C., 1988. The Human Central Nervous System: a Synopsis and Atlas3rd revised ed. Springer-Verlag, Berlin.

Perera, T.D., Lisanby, S.H., 2000. Neurogenesis and depression. J. Psychiatr. Pract. 6 (6), 322–333 Nov.

Posener, J.A., Wang, L., Price, J.L., Gado, M.H., Province, M.A., Miller, M.I., Babb, C.M., Csernansky, J.G., 2003. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. Am. J. Psychiatry 160 (1), 83–89.

Pruessner, J.C., Li, L.M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D.L., Kabani, N., Lupien, S., Evans, A.C., 2000. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. Cereb. Cortex 10 (4), 433–442.

Rajkowska, G., 2000. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. Biol. Psychiatry 48 (8), 766–777 15.

Rametti, G., Segarra, N., Junqué, C., Bargalló, N., Caldú, X., Ibarretxe, N., Bernardo, M., 2007. Left posterior hippocampal density reduction using VBM and stereological MRI procedures in schizophrenia. Schizophr. Res. 96 (1–3), 62–71.

Rogatsky, I., Trowbridge, J.M., Garabedian, M.J., 1997. Glucocorticoid receptor-mediated cell cycle arrest is achieved through distinct cell-specific transcriptional regulatory mechanisms. Mol. Cell. Biol. 17 (6), 3181–3193.

Rusch, B.D., Abercrombie, H.C., Oakes, T.R., Schaefer, S.M., Davidson, R.J., 2001. Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects: relations to anxiety symptoms. Biol. Psychiatry 50 (12), 960–964 15.

Sapolsky, R.M., Uno, H., Rebert, C.S., Finch, C.E., 1990. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. J. Neurosci. 10 (9), 2897–2902.

Saylam, C., Uçerler, H., Kitiş, O., Ozand, E., Gönül, A.S., 2006. Reduced hippocampal volume in drug-free depressed patients. Surg. Radiol. Anat. 28 (1), 82–87.

Seidman, L.J., Faraone, S.V., Goldstein, J.M., Goodman, J.M., Kremen, W.S., Toomey, R., Tourville, J., Kennedy, D., Makris, N., Caviness, V.S., Tsuang, M.T., 1999. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. Biol. Psychiatry 46 (7), 941–954 1.

Shah, P.J., Ebmeier, K.P., Glabus, M.F., Goodwin, G.M., 1998. Cortical gray matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. Br. J. Psychiatry 172, 527–532.

Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J. Clin. Psychiatry 59 (Suppl. 20), 22–33 quiz 34–57.

Stonnington, C.M., Tan, G., Klöppel, S., Chu, C., Draganski, B., Jack Jr, C.R., Chen, K., Ashburner, J., Frackowiak, R.S., 2008. Interpreting scan data acquired from multiple scanners: a study with Alzheimer's disease. NeuroImage 39 (3), 1180–1185 Feb 1.

Vakili, K., Pillay, S.S., Lafer, B., Fava, M., Renshaw, P.F., Bonello-Cintron, C.M., Yurgelun-Todd, D.A., 2000. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. Biol. Psychiatry 47 (12), 1087–1090 15.

Van Praag, H., Kempermann, G., Gage, F.H., 1999. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nat. Neurosci. 2 (3), 266–270.

Vasic, N., Walter, H., Höse, A., Wolf, R.C., 2008. Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel-based morphometry study. J. Affect. Disord. 109 (1–2), 107–116.

Videbech, P., Ravnkilde, B., 2004. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. Am. J. Psychiatry 161 (11), 1957–1966.

Von Gunten, A., Fox, N.C., Cipolotti, L., Ron, M.A., 2000. A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 12 (4), 493–498.

Yassa, M.A., Stark, C.E., 2009. A quantitative evaluation of cross-participant registration techniques for MRI studies of the medial temporal lobe. NeuroImage 44 (2), 319–327.

2.1.4.4 Discussion

Les patients déprimés en phase aigüe avaient un volume hippocampique plus petit que les sujets contrôles expliqué essentiellement par une différence significative au niveau du corps de l'hippocampe et une tendance au niveau de la queue de l'hippocampe (voir également Maller et al. 2007).

Cette étude démontre donc l'importance de la partie postérieure de l'hippocampe dans la physiopathologie de la dépression (MacQueen et al. 2008). La réduction volumétrique de cette seule région expliquerait l'atrophie hippocampique des déprimés en phase aigüe. Cette région est une région subtile nécessitant un bon réalignement pour une analyse de groupe, ce qui rend l'analyse de l'hippocampe des patients déprimés fortement dépendante de la méthode utilisée. Ici la VBM classique ne permettait pas d'observer de différence entre nos deux populations, alors qu'une différence de l'ordre de 12% était observée par les analyses par segmentations.

Soulignons ici que l'atteinte hippocampique du syndrome de stress post traumatique (PTSD) semble également être expliqué par un plus petit volume de la partie postérieure de l'hippocampe (Bonne et al. 2008; Tepest et al. 2003) alors que dans la schizophrénie la réduction de volume serait d'avantage expliquée par un plus petit volume au niveau de la tête de hippocampe (Bonne et al. 2008; Tepest et al. 2003).

Bien que dans la maladie d'Alzheimer, la dégénérescence initiale de CA1 soit privilégiée, la même hypothèse ne peut être émise pour la dépression (Lace et al. 2009). Les méthodologies actuelles ne nous permettent pas encore de voir directement quel module précis de l'hippocampe est touché dans la dépression (GD ou CA). D'après l'étude morphologique de Duvernoy, alors que la tête de l'hippocampe serait composée de façon anarchique avec davantage de CA, la partie postérieure de l'hippocampe (surtout le corps) aurait un rapport équilibré de GD et de CA (voir Figure 17). Ainsi, la tête serait composée d'une majorité de CA1, la tête de l'hippocampe des patients déprimés en phase aigüe étant comparable au sujet contrôle, la dépression ne semble donc pas toucher le même module hippocampique que la maladie d'Alzheimer.

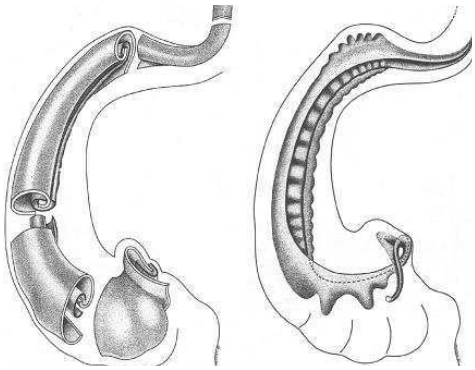


Figure 17 : Structure bi-lamellaire : corne d'Ammon et gyrus dentelé, à gauche, et gyrus dentelé seul, à droite. Avant situé en bas des images (Duvernoy et al. 1981, Duvernoy 2005).

D'après Danion et al. (2007) les dysfonctionnements épisodiques observés dans la schizophrénie seraient une résultante d'un déficit prédominant à l'encodage (Danion et al. 2007). Une liaison potentielle entre le déficit épisodique et la morphologie hippocampique du patient schizophrène serait donc en accord avec le modèle de Lepage et al. (1998), modèle HIPER, pour lequel l'encodage épisodique serait dépendant de la partie antérieure de l'hippocampe (tête de l'hippocampe) alors que le rappel épisodique serait dépendant de la partie postérieure de l'hippocampe (corps et queue hippocampique (Lepage et al. 1998).

La dépression comme le PTSD sont associés à un petit volume de la partie postérieure de l'hippocampe et un déficit de spécificité du rappel autobiographique (Moradi et al. 2008). Bien que nous ne l'ayons pas ici vérifié, un lien entre le petit volume de la partie postérieure de l'hippocampe et le déficit de REMA de la dépression en phase aigüe pourrait exister comme pour les patients cérébro-lésés décrits par Gilboa (2005).

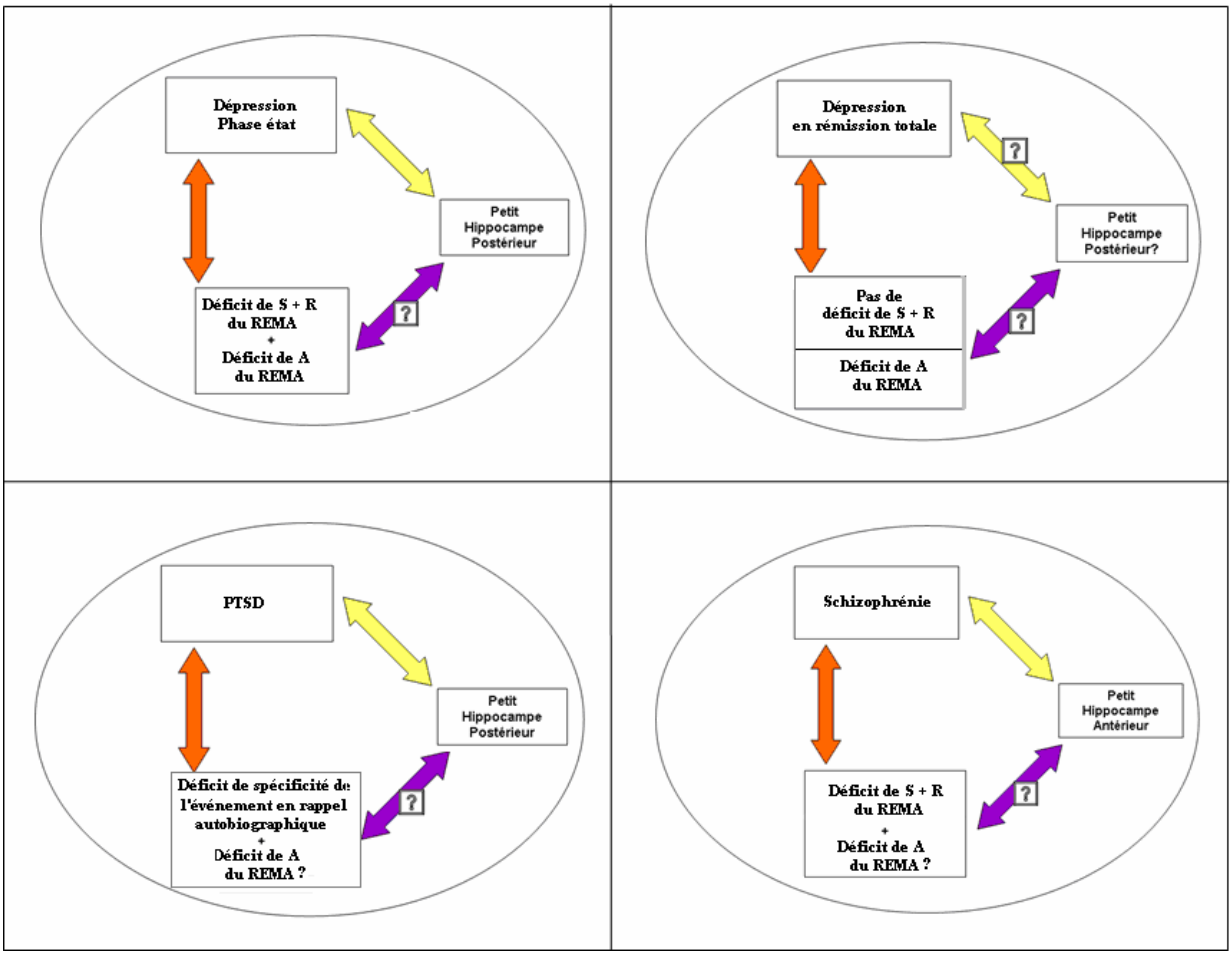


Figure 18 : Modélisation des résultats de nos études, des résultats de la littérature et des connaissances manquantes (?) sur la Spécificité (S), la conscience autonoétique (R=Remember) et le point de vue (A= Acteur) du REMA dans les affections psychiatriques associées à une atteinte hippocampique

2.1.4.5 Conclusion

Cette étude souligne l'importance de la partie postérieure de l'hippocampe dans la dépression et montre la sensibilité des méthodes d'imagerie à cette sous-structure.

Ainsi, l'utilisation de la VBM classique devrait être abandonnée pour l'utilisation de la segmentation ou de la VBM-DARTEL lors de l'analyse de la partie postérieure de l'hippocampe ou dans les pathologies où une atrophie de la partie postérieure de l'hippocampe est suspectée.

2.2 Réseau neuronal associé au rappel autobiographique

2.2.1 Activité cérébrale lors du rappel autobiographique

Les résultats des méta-analyses en neuro-imagerie fonctionnelle (Svoboda et al., 2006), montrent qu'au delà de l'hippocampe, et du cortex temporal médial (notamment, la région para-hippocampique), certaines autres régions sont essentielles pour le rappel autobiographique : le cortex prefrontal médian, la jonction temporo-pariétale, le précunéus, le cortex cingulaire antérieur et postérieur.

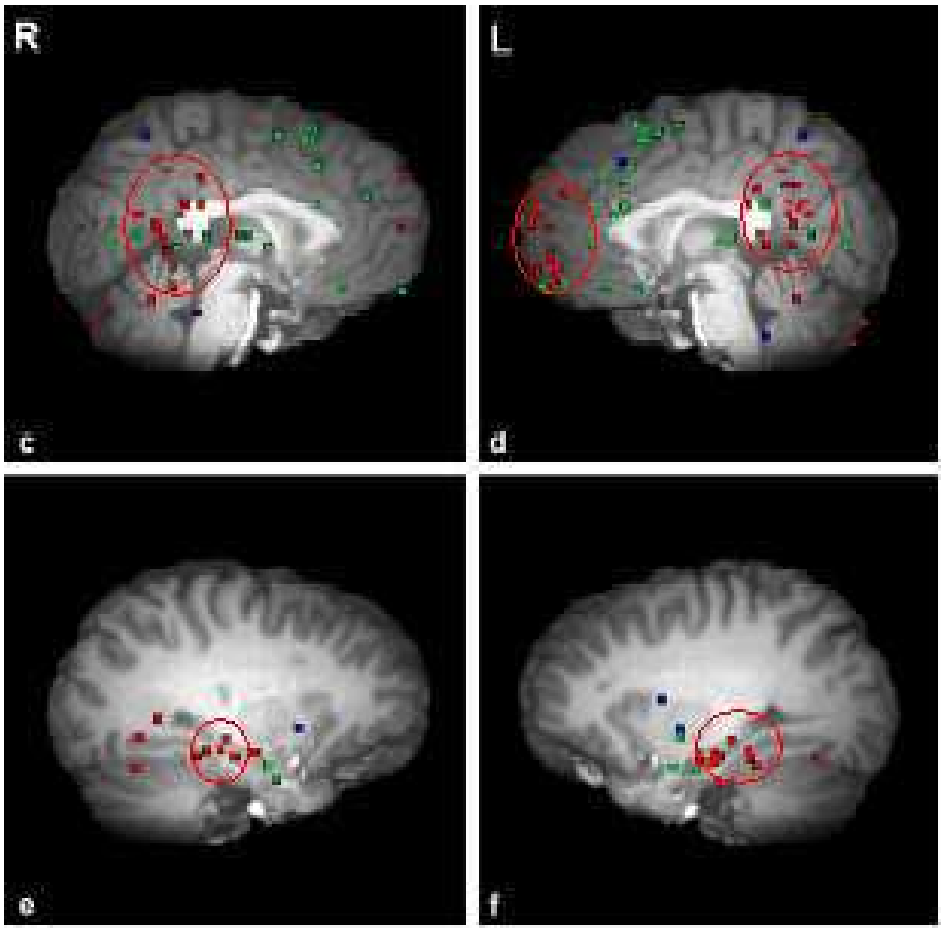


Figure 19 : Régions cérébrales actives lors du REMA (Svoboda et al., 2006)
Points rouges=Régions principales.

Bien qu'il y ait une variabilité dans les méthodes, ce réseau neuronal complexe est robuste dans les études du REMA en IRM fonctionnelle. Durant le REMA une connectivité accrue entre le cortex retrosplénial et l'hippocampe ; le cortex retrosplénial et le cortex médian prefrontal ; le gyrus parahippocampique et l'hippocampe, et le gyrus parahippocampique et le

pôle temporal a été démontré (Maguire 2001). La connectivité de régions particulières de ce réseau pourrait avoir des rôles spécifiques.

Parmi les régions qui sont associées à la vivacité des souvenirs autobiographiques, le précunéus, le cuneus et les régions parahippocampiques sont particulièrement impliqués dans la reviviscence de détails perceptivo-sensoriels notamment en terme d'imagerie mentale visuelle (Gardini et al. 2006; Viard et al. 2007). Dans le processus d'évocation du souvenir, les activations de ces régions interviennent lors de la réactivation des détails après celles de l'hippocampe et de l'amygdale et participeraient au sentiment de reviviscence (LaBar & Cabeza 2006). D'autres régions, comme le cortex rétrosplénial, sont aussi impliquées dans la construction d'images mentales génériques (Rekkas & Constable 2005).

Le rôle clé de ces régions est confirmé par l'étude des patients avec des lésions du cortex visuel qui n'arrivent pas à générer des souvenirs vivaces épisodiques (Greenberg & Rubin 2003). Rubin et Greenberg (1998), ont analysé de manière rétrospective les études de littérature comportant des patients avec des lésions cérébrales postérieures. Les lésions des patients concernaient les lobes occipitaux, le plus souvent de façon bilatérale avec des étiologies variables (traumatismes crâniens, accidents vasculaires cérébraux, encéphalite). Les onze cas d'amnésie visuelle à long terme constaté dans la littérature avaient au-delà d'une perte visuelle une perte totale de la mémoire épisodique sur des faits survenus avant les lésions. Six cas avaient une amnésie rétrograde et antérograde et un gradient temporel de l'amnésie rétrograde ; quatre cas avaient une amnésie rétrograde plus sévère avec aucun gradient temporel et deux cas avaient une amnésie rétrograde moins sévère avec un gradient temporel. Rubin et Greenberg (1998) ont suggéré l'existence d'une amnésie pour les souvenirs autobiographiques secondaire à un déficit plus général de mémoire visuelle à long terme, provoquée par la lésion de régions néocorticales postérieures. Ils proposent de la nommer « amnésie spécifique au déficit de mémoire visuelle » (*visual memory deficit amnesia*, VMDA, (Greenberg & Rubin 2003; Rubin & Greenberg 1998; Greenberg et al. 2005). Conway & Fthenaki (2000) ont également émis l'hypothèse d'un lien causal entre les lésions occipitales et pariétales postérieures et le déficit d'utilisation de l'imagerie visuelle (Conway & Fthenaki 2003), qui empêcherait l'accès au niveau de connaissance des événements spécifiques (*ESK*, (Conway & Pleydell-Pearce 2000)).

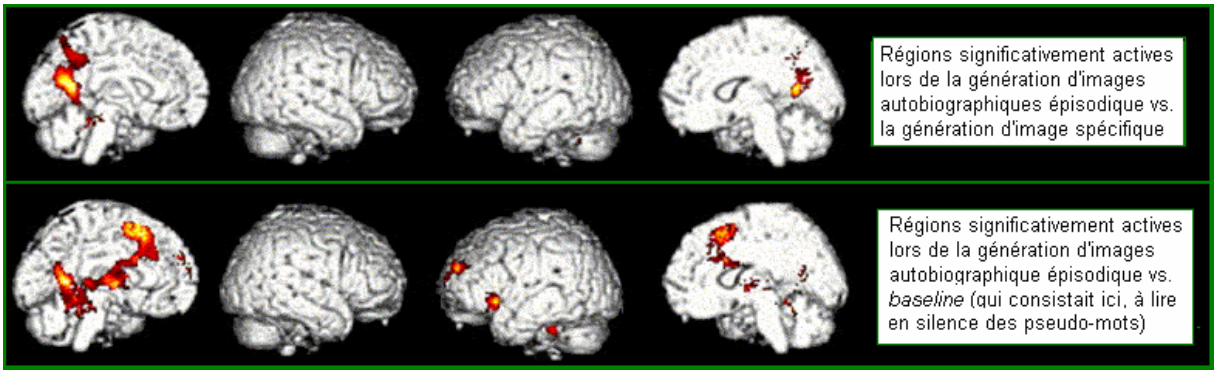


Figure 20 : Régions cérébrales actives lors du rappel d'images épisodiques en MA (seuil du p en 'cluster corrected' (Gardini et al. 2006)

Les méta-analyse de Gilboa (2004) et de Svoboda (2006) (voir Figure 19), soulignent également le rôle spécifique des régions préfrontales, notamment ventromédianes et latérales, dans le rappel en MA par rapport aux tâches de rappel portant sur du matériel épisodique de laboratoire (liste de mots, d'images) qui activent davantage le CPF droit dans les régions dorsolatérales (Gilboa 2004; Svoboda et al. 2006). Plus spécifiquement, les régions préfrontales ventromédiales gauches refléteraient les processus liés au self (Craik 1999; Northoff & Bermpohl 2004; Fossati et al. 2004) et les processus de vérification des souvenirs (Gilboa et al. 2006). Les régions médianes du cortex préfrontal font partie du réseau cérébral par défaut ('default network') (Spreng et al. 2009). Ces processus liés au self seraient sous-tendus plus largement par un réseau cérébral médian impliquant à la fois le cortex préfrontal, le cortex cingulaire et le précunéus (Fossati et al. 2004). Dans leur revue, Cabeza et St-Jacques (2007) distinguent trois composantes dans le processus de récupération en mémoire autobiographique: les processus de recherche stratégique et de contrôle (cortex préfrontal latéral), les processus de référence à soi (cortex préfrontal médian) et les processus d'exactitude et de cohérence de soi (« feeling of rightness »), (cortex préfrontal ventromédian)(Cabeza & St Jacques 2007). Les régions dorsolatérales et ventrolatérales, sont impliquées dans la manipulation des informations durant l'initiation de la recherche des souvenirs autobiographiques anciens (Steinvorth et al. 2006).

2.2.2 Etude 3. Le précunéus serait-il l'œil du self? Corrélats neuronaux du point de vue Acteur et Spectateur dans le rappel en MA.

2.2.2.1 Objectif

Après avoir montré l'importance du point de vue lors du rappel autobiographique chez les patients déprimés et les modifications de volume de l'hippocampe dans la dépression, l'objectif de cette étude est de mettre en évidence les bases neurales associées au point de vue lors du REMA chez des sujets sains indemnes de toute affection psychiatrique.

2.2.2.2 Hypothèse

Le point de vue Acteur et Spectateur associé au REMA activerait le même réseau neuronale que les autres études de REMA en donnant une plus grande importance au précunéus (Fletcher et al. 1995). Le point de vue Acteur étant associé à une proximité du self actuel le CPF médian aurait un rôle spécifique.

2.2.2.3 Méthode

Notre première étude nous a montré que le point de vue associé au REMA se dissocierait des autres composantes du REMA -Spécificité et Conscience autonoétique-. Comme nous l'avons vu auparavant, le point de vue est également expérimentalement manipulable (Libby & Eibach 2002; Eibach et al. 2003; Libby et al. 2005; Libby et al. 2007). L'objectif de cette étude étant d'investiguer les bases neurales du point de vue associé au REMA chez des sujets sains indépendamment de la spécificité et la conscience autonoétique associée au rappel des souvenirs, nous devions nous assurer d'un accès épisodique identique pour les deux points de vue. Nous avons donc mis en place un protocole basé sur le TEMPau adapté à cette étude et sur les études expérimentales de Libby, notamment en reprenant le mode de changement et d'aide au maintien du point de vue.

Plus précisément, nous avons adapté le TEMPau à la nécessité de sélectionner les souvenirs accessibles en REMA. Après le rappel de 12 souvenirs selon le mode de fonctionnement du TEMPau de l'étude 1, nous avons détecté les souvenirs pour lesquelles l'accès au REMA n'était pas avéré, et nous demandions au sujet de rappeler un événement de la même période et de la même valence. Ceci jusqu'à obtenir 12 souvenirs avec un accès global au REMA. Nous avons donc sélectionné les souvenirs survenus une seule fois qui ont duré moins d'une journée, associé à au moins deux détails phénoménologiques et à la réponse 'Je

me souviens' pour chaque aspect du souvenir (émotionnel, factuel, temporel, spatial). Nous avons ensuite utilisé le protocole expérimental de Libby pour évaluer la capacité à visualiser chaque événement avec le point de vue Acteur et le point de vue Spectateur. Il faut noter ici qu'aucun sujet n'avait de défaut de capacité de changer de point de vue. La spécificité des souvenirs sélectionnés (événement+détails) était par ailleurs vérifiée par deux cotateurs en aveugle.

Concernant la méthode d'imagerie, l'IRM fonctionnelle, nous avons utilisé l'IRM 3T du CENIR (Centre de NeuroImagerie de Recherche). Pour les protocoles d'IRMf sur l'étude des bases neurales du rappel autobiographique on peut distinguer deux types de protocoles:
(1) l'étude du rappel épisodique de la MA se fait 'on line' et le sujet évoque pour la première fois le souvenir directement dans le scanner. L'examinateur fournit des indices non-spécifiques au sujet, plus ou moins génériques (indices de type de l'AMT ou du TEMPau classique) Les activations cérébrales sont enregistrées alors que les sujets évoquent mentalement des souvenirs personnels à partir de ces indices. La construction du souvenir prend dans ce cas du temps (jusqu'à 24 sec). Les événements du protocole d'IRMf sont alors des longs événements. Dans ce type de protocole d'accès spontané au souvenir, il est difficile d'évaluer précisément la qualité du souvenir.
(2) Une autre approche est d'étudier le rappel des souvenirs plusieurs semaines avant le scanner (voir Piefke et al. 2003 : 5 à 6 semaines) et de pré-sélectionner le type de souvenirs rappelés dans l'IRM Le rappel dans le scanner se fait alors avec des indices adaptés à chaque sujet. Ce rappel est donc immédiat et dure de 2 à 4 sescondes
Nous nous sommes donc basés sur ce second type de protocole.

Nous avons mené un protocole en bloc en nous assurant que nous étudions bien le point de vue et non l'impact du niveau d'épisodicité du REMA. Concernant les analyses statistiques nous avons utilisé SPM dans son mode de fonctionnement standard pour le pré-traitement, suivi d'analyses de contraste sur le cerveau entier. Connaissant le rôle majeur du précunéus dans l'imagerie visuelle (Fletcher et al. 1995), nous souhaitions ensuite observer par une analyse d'interaction psycho-physiologique (PPI) les régions corrélées à l'activité du précunéus lors du REMA en point de vue Acteur vs. REMA en point de vue Spectateur, en particulier au niveau de CPF médian.

2.2.2.4 Article 3 : *Is the Precuneus the Eye of the Self ? Neural correlates of First and Third person perspective in Autobiographical Memory Retrieval.* Bergouignan L, Lemogne C, Chupin M, Lehericy S, Bozec F, Fruchart F, Delaveau P, Philippe F. *Submitted*

Is the Precuneus the Eye of the Self?

Neural correlates of First and Third person perspective in Autobiographical Memory Retrieval

Loretxu Bergouignan[1, 2], Cédric Lemogne, MD[1, 3, 4], Marie Chupin, PhD, [2, 5], Stéphane Lehericy [5, 6], Florence Bozec, Flore Fruchart, Pauline Delaveau, PhD [1, 2], Philippe Fossati, MD, PhD [1, 2, 7].

[1] CNRS USR 3246, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

[2] Pierre et Marie Curie University, Paris, France

[3] Paris Descartes University, Paris, France

[4] Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Department of C-L Psychiatry, European Georges Pompidou Hospital, Paris, France

[5] CR-ICM, INSERM UMR-S 975, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

[6] Center for NeuroImaging Research, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

[7] Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Department of Psychiatry, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

Corresponding Author:

Loretxu Bergouignan

CNRS USR 3246,

Pitié-Salpêtrière Hospital,

47 bd de l'hôpital,

75013 Paris, France

Tel: 001.33.1.42.16.17.44 / Fax: 001.33.1.53.79.07.70

Email: loretxu@alternatiba.org

Abstract

Background. Autobiographical memories can be retrieved either from a First person perspective (i.e. the original perspective) or from a Third person perspective (i.e. the perspective of an external observer of the event). This study assesses the neural correlates of visual-perspective during episodic Autobiographical Memory Retrieval (AMR).

Methods. Episodic autobiographical memories accessible from both First person and Third person perspectives were collected through a new AMR task. During fMRI scanning, participants retrieved memories either from a First or from a Third person perspective, and performed a control task.

Results. Both First and Third person perspectives activated the same episodic AMR neural network (i.e. the precuneus, the medial prefrontal and temporal cortices, and the precentral gyrus). The most consistent activation across perspectives was observed within the precuneus. However, the functional connectivity between the precuneus and the ventromedial prefrontal cortex was higher during AMR from a First person perspective than from a Third person perspective.

Conclusion. The precuneus belongs to the cortical midline structures that subserve mental representations of the self. Its coactivation with the ventro-medial PFC may play a role in matching retrieved memories with a broader sense of realness and coherency of the current self. Hence the visual perspective adopted during AMR may help to study the role of precuneus in self-evaluative processes, visual imagery and episodic memory.

Keywords:
Episodic memory,
Field perspective,
fMRI,
Observer perspective,
Visual perspective,

Introduction

Autobiographical memory retrieval (AMR) is centered on the recollection of one's own experienced past events. Many features may characterize the memories produced by AMR including specificity of events, emotional intensity, vividness, sensory-perceptual details, age of encoding and subjective experience as a whole, including visual perspective (Conway and Pleydell-Pearce 2000). While emotion (Piefke et al. 2003; Buchanan et al. 2005), age of encoding (Maguire and Frith 2003a, 2003b; Addis et al. 2004) and recently vividness (Svoboda and Levine 2009) of AMR have been assessed, the neural bases of the visual-perspective adopted during AMR remains unexplored.

Autobiographical memories may be retrieved from two different visual perspectives. From the First person perspective, the individuals see the event through their own eyes. From the Third person perspective, the individuals see themselves in the event from the perspective of an external observer (Nigro and Neisser 1983; Robinson and Swanson 1993). AMR is usually associated with First person perspective, however about one-third of autobiographical memories are naturally recalled from the Third person perspective (Nigro and Neisser 1983). Recent memories are generally recalled from a First person perspective whereas Third person perspective is frequently reported in relation to remote memories (Nigro and Neisser 1983). People remembering events from the First person perspective experience a greater sense of reliving and rate the events as more emotional than events recalled from the Third person perspective (Robinson and Swanson 1993). Finally, visual perspective engaged during AMR has significant implications for self-evaluative processes, future behaviors and psychopathology (Lemogne et al. 2006; Libby et al. 2007; Bergouignan et al. 2008; Sutin and Robins 2008). Overall this suggests that visual perspective has a functional role in memory retrieval and is an important component of a memory experience.

There is a strong ongoing neuroimaging literature on the neural correlates of AMR (Fink et al. 1996; Piefke et al. 2003; Maguire et al. 2003a; Buchanan et al. 2005; Cabeza and St Jacques 2007; Noulhiane et al. 2007; Addis et al. 2007a; Berryhill et al. 2007 Oddo et al. 2008; Svoboda and Levine 2009). AMR activates a large brain network that encompasses not only the medial temporal lobe regions and the temporo-parietal junction, but also the cortical midline structures, including the precuneus and the medial prefrontal cortex (PFC) (Svoboda et al. 2006, Buckner and Carroll 2007, Hassabis et al. 2007 and Addis et al. 2007b). Within this network, some regions are specifically linked with sub-components of AMR processes. For instance, the precuneus, the cuneus and the parahippocampal regions are particularly implicated in visual imagery associated with memory processes. Likewise, medial PFC and precuneus activities are more pronounced when AMR involves the self and personally experienced events as opposed to imagined ones (Summerfied et al. 2009). Within the medial PFC, Gilboa et al. (2004) found the ventro-medial PFC to be associated with a 'feeling of rightness of the memory'.

The aim of our study was to assess with fMRI the neural correlates of First person perspective and Third person perspective during AMR and the influence of visual perspective on the AMR neural network. We used a new AMR task that allowed us to experimentally manipulate the visual perspective

adopted during recollection of events. Moreover, during the task, we carefully selected remote and recent episodic memories that had the same level of specificity, the same emotional intensity and that could be retrieved with both First and Third person perspectives.

We hypothesized that First and Third person perspectives would activate the episodic AMR neural network (medial PFC, hippocampus and parahippocampus, precuneus). As adopting a given visual perspective implies a high level of visual imagery, we supposed a preponderant role of posterior regions, including the precuneus, for both First and Third person perspective. Finally, because First person perspective increases the sense of self-consistency (i.e. consistency between the remembered past event and the remembering current self), we also hypothesized that visual perspective would modulate the functional connectivity between the precuneus and the ventro-medial PFC. More specifically, we hypothesized that the functional connectivity between the precuneus and the ventro-medial prefrontal cortex would be higher during AMR from a First person perspective than from a Third person perspective.

EXPERIMENTAL PROCEDURE

Participants

Twenty right-handed unmedicated healthy participants (10 women, 10 men, aged between 18-25) were recruited among students of the Pierre and Marie Curie University after approval of the Local Ethic Committee. They gave written informed consent. All participants were screened for DSM-IV Axis I disorders with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al. 1998) and their verbal IQ was assessed with the revised Wechsler's Adult Intelligence Scale. No abnormality was present on T1-weighted high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) for any of the participants.

Protocol

The protocol encompassed 3 sessions: the pre-scan interview, the scanning session, and the post-scan interview. The interval between the pre-scan interview and the scanning session was 6-8 weeks.

The pre-scan interview was based on a semi-structured interview (TEMPau task) designed by Piolino et al. (2006) to collect autobiographical memories and to assess their level of specificity, the subjective state of consciousness associated with their recall (Remember/Know paradigm), and the spontaneous visual perspective (First person/Third person paradigm) (Piolino et al. 2003, 2006; Noulhiane et al. 2007; Bergouignan et al. 2008). To control any effect of life-time period or emotional valence, 2 positive and 2 negative memories were assessed for each of the 3 following life-time periods: from birth to 5 years ago; the last 5 years except for the last 12 months; the last 12 months.

Episodic AMR was defined as the retrieval of personal specific memories (happening once, lasting less than one day), located in time and space, encompassing specific details, associated with autonoetic consciousness (i.e. the ability to mentally travel back in time and to relive aspects of the subjective experience) (Tulving 1987). Additionally, for each recalled memory, participants had to be able to switch from one visual perspective to the other (First person perspective and Third person

perspective). Whenever one of these features was missing, another memory was asked to the participant until 6 positive episodic autobiographical memories and 6 negative episodic autobiographical memories were obtained. The remaining recalled memories were used for the training session. If necessary, up to 4 supplemental memories were asked for the training session.

For each of these memories, participants had to propose 4 word-cues that allowed them to distinguish this retrieved event from any other event of their life. They were told that these words would be used at the end of this First session for a 'game'. We asked participants to evaluate on vertical visual analogical scales the following characteristics of the episodic autobiographical memories: remoteness, vividness, and event-associated emotional intensity (stated on vertical visual analogical scale: from 0 to 100).

We then started the 'game'. Participants were asked to visualize each memory from the same visual perspective as during their first retrieval and then to switch to the other visual perspective and to maintain it while answering questions about their visual imagery experience. These questions were adapted from Libby et al.'s procedure (Libby et al. 2005, see annexe, Figure1). They were specific to their currently experienced visual perspective (i.e. First versus Third person perspective). Then, inversely, they had to do the same steps switching back to the visual perspective they had first experienced. They had to note their ability to maintain each visual perspective using a vertical visual analogical scale.

The average duration of the pre-scan interview was 180 minutes.

The 'game' procedure allowed us to ensure that each selected episodic autobiographical memories could be seen and maintained in each visual perspective during functional MRI (fMRI). For each of the 12 selected episodic autobiographical memories, 8 different combinations of the word-cues proposed by the participants were randomly constructed, as well as for memories used for the practice session. A total of 96 combinations were generated for each participant for the scanning session and 32 combinations for the practice session. For each life period and each valence, one memory was randomly allocated to the First person perspective and the other to the Third person perspective.

The scanning session

fMRI protocol

Stimuli and instructions were generated by the E-Prime software and projected on the centre of a screen set outside the scanner. Subjects viewed the screen through mirrors. Cues were visually presented in white on a black background.

The scanning session consisted of 4 functional runs, each lasting 414 seconds. Each functional run was composed of two blocks of visual perspective task, followed by one block of Control task, and by two other blocks of visual perspective task. First person perspective and Third person perspective blocks were randomly intermixed so as to avoid presenting the same condition in two consecutive blocks. Each block consisted of 6 trials.

Insert Figure 1

Before the First person perspective blocks, instructions were given to *"Retrieve the following memories from the same visual perspective that you originally had, looking at your surroundings through your own eyes. Press the button once you have the memory in mind."* Before the Third person perspective blocks, instructions were given to *"Retrieve the following memories from an observer's visual perspective; so that you see yourself in the scene as if you were filmed. Press the button once you have the memory in mind."*

Participants were instructed to mentally relive the event and to maintain the requested visual perspective until the end of the trial. In each trial, recall was prompted by one of the randomly-constructed cues combinations. Each trial lasted 11.875 seconds: the sentence-cue was presented for 2.875 seconds, followed by a fixation cross presented for 8 seconds and a black screen presented for 1 second.

Before the control task, instructions were given to *"Retrieve in your mind words that correspond to the word-category that will be presented. Press the button once you have two words in mind"*. This fluency task was chosen as a baseline condition in order to control semantic retrieval (Mayes et al. 1999; Maguire et al. 2003a), and mental processing of visual cues and motor processing, common to both experimental and control tasks (4 words for each trial). Six categories were presented in each control block, they were randomly chosen among the list of 24 categories (2.875 seconds for cue presentation, followed by 8 seconds for cross fixation; and 1 second for black screen presentation. See Figure 2).

The scanning session was preceded by a practice session. For each of the 4 memories selected for the practice session, the randomly-generated combination of cues was given and Libby et al.'s questions were used to promote the requested visual perspective. Each of the 4 memories appeared 4 times during the practice run with a similar 5-block design.

Post scan Interview

Following the scanning session, a debriefing took place in order to check participants' commitment to the tasks and to explore the nature of the effect of the experimental task on retrieved memories. For each of the 12 memories, participants had to indicate if there was a memory for which the cues did not induce retrieval. They also had to evaluate on analogical scales their ability to maintain the First person and the Third person perspective during the scan session.

fMRI scanning

Four functional runs of 207 contiguous volumes were acquired on a 3 Tesla TRIO TIM scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), with a 12-channel head coil, using T2-weighted gradient echo, echo-planar imaging (EPI) sequence, sensitive to blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast (41 axial slices, repetition time: 2 sec, echo time: 25 ms, bandwidth: 2230 Hz, flip angle: 90°,

matrix: 64×64, field of view: 192×192 mm^2, voxel size: 3×3×3 mm^3). The first two volumes of each run were discarded to reach signal equilibrium. High-resolution 3-dimensional T1 weighted images (3D fast gradient echo inversion recovery sequence, inversion time: 400 ms, repetition time: 2300 ms, echo time: 4.18 ms, bandwidth: 150 Hz, flip angle: 9°, matrix: 256×256, field of view: 220×220 mm, voxel size: 1×1×1 mm^3) were acquired for anatomical localization.

Statistical analysis

The fMRI data were analysed using SPM5 software (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5). EPI volumes were first corrected for slice timing, realigned to the first image, co-registered with the high-resolution T1 weighted image, and normalized into a standard stereotactic space. The normalization used the Montreal Neurologic Institute (MNI) template and the transformations computed during the segmentation of the high-resolution T1 weighted image, using the "unified segmentation" tool of SPM5. Finally, the normalized EPI volumes were smoothed using an isotropic Gaussian kernel filter of 8 mm full-width half-maximum.

For each subject, we computed a first-level individual statistical parametric map using the general linear model and a block approach. We convolved the onset of the block with the canonical hemodynamic response function (HRF) taking into account the duration of the block to create regressors of interest. Additionally, the motion realignment parameters were included as regressors of non-interest (Friston et al. 1996). A high pass filter was applied to discard signals of non-interest. The following contrast images were obtained separately for HRF estimates: First person perspective versus Control, Third person perspective versus Control. To look for a condition effect, these individual images were used in a random effect second-level one-factor ANOVA with no independence between the two conditions (i.e. First person perspective versus Third person perspective).

Functional connectivity analysis:

To assess functional connectivity changes associated with visual perspective, we looked for a psycho-physiological interaction (PPI), which is defined as the change in contribution of one brain area to another with the psychological context (Friston et al. 1997; Gitelman et al. 2003).

A conjunction analysis with a null conjunction hypothesis (Nichols et al. 2005) reveals a unique cluster of activation within the precuneus that survives a Family-Wise Error (FWE)-corrected threshold of $p < 0.05$ (see results). To determine whether the functional connectivity between this cluster and the ventro-medial PFC changes across conditions, we modelled a PPI using the precuneus BOLD signal as the physiological activity and the First person perspective versus Third person perspective condition as the psychological context (Friston et al. 1997; Gitelman et al. 2003).

We extracted the individual time-series data corresponding to this cluster for each run and for every subject. We estimated the time series of the neuronal signal through bayesian deconvolution of the time series of the BOLD signal, resulting in a 'physiological' vector. We derived a 'psychological' vector from the individual design matrix, coding the First person perspective, the Third person perspective, and control conditions as respectively +1, -1, and 0. We finally computed the product of the

'physiological' and the 'psychological' vectors, resulting in one PPI vector. These vectors were forward-convolved with the canonical HRF, resulting in 3 regressors.

We then computed an individual statistical parametric map for each subject, with the PPI regressor as the only regressor of interest. The 'physiological' and the 'psychological' regressors, as well as the motion realignment parameters, were simultaneously entered as regressors of non-interest. A high pass filter was applied. We obtained one first-level contrast image for each subject, which showed regions with significant differential connectivity to the precuneus because of the condition (i.e. First person perspective versus Third person perspective). We used these images in a second-level t-test to examine the extent to which this functional connectivity pattern was significantly different according to the condition.

As we hypothesized an increased association between the precuneus and the ventro- medial PFC for the First person perspective, we used Northoff's VMPF boxe's coordinates ($x=-2 \pm 10$, $y=48 \pm 11$, $z=7 \pm 14$, created with Pick atlas) in intersection with the neural network of First person and Third person perspective, as a ROI region and set the analysis with the FDR correction (Northoff 2006).

RESULTS

20 subjects were included in the study. We excluded a subject due to excessive anxiety in the scanner. Nineteen subjects were thus included in the analyses (9 women, 10 men). Their mean age was 20 years old (+/-1.5); their verbal IQ was 113.84 (standard deviation (SD) = 12.87).

Behavioural results

Pre-scan session

The mean ability to maintain the First person perspective was of 86.43 (SD = 11.54) for memories subsequently required to be recalled from a First person perspective during the scan session. The mean ability to maintain the Third person perspective was of 84.35 (SD = 14.34) for memories subsequently required to be recalled from a Third person perspective during the scan session. There were no significant difference between the two ($t=0.777$; $p>0.05$).

Memories allocated to First person perspective and Third person perspective in the scan session did not significantly differ regarding remoteness, vividness, or event-associated emotional intensity ($t<1.141$; $p>0.05$).

Scan session

Participants were able to retrieve the target event in response to the cue in 96.95 % of the trials. The mean retrieval time from the cue to the button press indicating the formation of a memory was 3.07

seconds (±1.5) for First person perspective memories and 2.95 sec (±1.45) for Third person perspective memories (t=0.983; p>0.05).

Post-scan session

For each subject, all the cues allowed retrieval. The mean ability to maintain the First person perspective after the scan session was 69.20 (SD = 16.25) for memories retrieved from a First person perspective during the scan session. The mean ability to maintain the Third person perspective after the scan session was 72.62 (SD = 14.31) for memories retrieved from a Third person perspective in the scan. There were no significant difference between the two (t=-0.731; p>0.05).

fMRI results

Whatever the visual perspective, AMR activated the precuneus, the post-central gyrus, the subcortical gyrus, the medial frontal gyrus, the superior frontal gyrus, the temporal gyrus, the cingulate gyrus, and the insula (see Figure 2, Table 1).

_____

Insert Figure 2

_____

A conjunction analysis with a null conjunction hypothesis (Nichols et al., 2005) identified a unique cluster, located within the precuneus, that was activated for both First person perspective (versus control) and Third person perspective (versus control) contrasts (MNI coordinates: 0, -63, 42; *t*=2.93; P<0.05, FWE-corrected). This cluster was subsequently used in functional connectivity analysis (see below).

_____

Insert Figure 3

_____

There were no clusters in which activation significantly differed between First and Third person perspective (P>0.05, FDR-corrected).

_____

Insert Table 1

_____

Functional connectivity analysis:

As hypothesized, there was a positive PPI within the ventro-medial PFC (see Figure 4). In other words, the magnitude of the functional connnectivity between the precuneus and the ventro-medial PFC during AMR was higher for the First person perspective than for the Third person perspective. There was no other PPI elsewhere in the brain using a FDR-correction at a whole-brain level within the dorsomedial PFC (P>0.05, FDR-corrected).

Insert Figure 4

DISCUSSION

The main goal of our study was to assess the neural correlates of visual perspective in episodic AMR and its influence on the AMR neural network. As hypothesized, both First and Third person perspectives activated the same regions including the precuneus, the medial PFC and the temporo-parietal junction. These regions are consistent with brain regions usually activated across AMR imaging studies (Svoboda et al. 2006), suggesting that our subjects were truly engaged in AMR during the task. Consistent with our *a priori* hypothesis, the precuneus was the most strongly activated region in both First and Third person perspectives. Moreover, the PPI analysis showed that the functional connectivity between the precuneus and the ventro-medial PFC was modulated by visual perspective, being higher during AMR from a First person perspective than from a Third Person perspective.

In this study, we used a specific task that enabled us to study the visual perspective independently from other features that characterize episodic AMR. We first controlled the episodic access of autobiographical memories and controlled valence (positive and negative events), vividness, remoteness and event-associated emotional intensity. We then experimentally manipulated visual perspective during the fMRI scan session. We may thus assume that retrieval processes were similar across the two conditions (First versus Third person perspective) except for visual perspective. Consistent with this interpretation, there was no significant activation difference between memories retrieved in First or Third person perspective.

Because our experimental paradigm controlled the Autonoetic Consciousness of the memory, the usual association observed in behavioural studies between First person perspective and Remember response and between Third person perspective and Know response (Crawley and French 2005; Irish et al. 2008) could not be observed here. The links between Remember/Know and the First person/Third person perspective might appear in a study of spontaneous AMR. Such a study might enhance a more disparate neural activity between First and Third person perspective memories. In addition, individuals created their own personally tailored cue words (see Maguire 2001; or Greenberg et al. 2005) that lead to a rapid construction phase during AMR in the fMRI scanner (3 seconds). Unlike the recent study of Cabeza and St Jacques (2007), the retrieval demand of the present study went directly to the elaboration

phase of the memories. Other regions (such as dorsolateral PFC) might also be seen in the constructive process of visual perspective that could be studied with a spontaneous AMR task. However such study might have difficulties to control other features' effect on the observed retrieval network (especially vividness and age of encoding).

According to our results, the precuneus is the most consistently activated region in both First and Third person perspectives. The precuneus is the medial part of the posterior parietal lobe and is consistently found active in different AMR neuroimaging studies (Svoboda 2006). The precuneus may be divided into an anterior (y closer to -60 mm) and a posterior region (y closer to -70 mm). In the present study, the activation in both First and Third person perspective was more pronounced in the anterior part of the precuneus (y score = - 65 mm), a region involved in mental imagery processes (Cavanna and Trimble 2006). Selemon and Goldman-Rakic (1988) emphasized the role of the precuneus in spatially guided motor tasks. A fMRI study by Wenderoth (2005) showed that the activation of the precuneus could also be related to its involvement in shifting attention between different locations in space in absence of motor response. According to Maguire (2001) spatial elements are the most relevant components of AMR (Maguire 2001, Maguire et al. 2003b). In the present study, the precuneus activation may reflect the allocation of attention to mental representations of external objects, people or scenes associated within the mental space created by the AMR.

The precuneus has extensive reciprocal connections with the medial PFC, anatomicall ones in primates ((Leichnetz and Gonzalo-Ruiz 1996; Leichnetz and Goldberg 1988; Leichnetz 2001, Cavanna & Trimble 2006) and functional ones in humans (Buckner et al. 2008). Our PPI analysis showed that the functional connectivity between the precuneus and the ventro-medial PFC was higher during AMR from a First person perspective than from a Third person perspective. In the context of AMR, the ventro-medial PFC may code 'the feeling of rightness of the memory' (Gilboa et al, 2004). Accordingly, Summerfield et al (2009) found ventro-medial PFC to be associated with the 'realness' and 'selfness' aspects of AMR. Regarding mental imagery, First person perspective, which is the original perspective experienced by the retriever, is more realistic than the Third person perspective.

However, visual perspective during AMR has implications that go beyond mental imagery and several behavioral studies suggest that it plays a key role in self-evaluative processes in the context of AMR (Sutin and Robins 2008). AMR grounds the self by providing coherent narratives that elicit a sense of consistency of the self across time (i.e. self-consistency) (Conway and Pleydell-Pearce 2000, Conway 2001). Visual perspective is thought to moderate this sense of self-consistency (Sutin and Robins 2008). More specifically, First person perspective during AMR increases the sense of consistency between the past remembered self and the current remembering self, whereas Third person perspective creates a sense of discrepancy between the two (Libby et al. 2005). The precuneus and the ventro-medial PFC are both involved in self-referential processing (i.e. the processing of stimuli as strongly related to one's own person) (Fossati et al. 2003, 2004, Northoff et al. 2006). AMR may be viewed as a particular instance of self-referential processing in which the precuneus plays a role in

integrating the construction of memories with the current self (Northoff et al. 2006; Cavanna and Trimble 2006). Additionally the functional connectivity between the precuneus and the ventromedial PFC during AMR may have embodied self-consistency during AMR (i.e. a sense of coherency of the self across time), the precuneus being involved in self-relevant mental simulations, including not only AMR but also imagination of the future (Cavanna & Trimble 2006). The self-consistency interpretation of our results is thus also consistent with the influence of visual perspective in future behaviors (Libby et al. 2007). Overall our functional connectivity results suggest that the precuneus and the ventro-medial PFC have a crucial role in realness of the memory and self-consistency across time.

To summarize, both First and Third person perspective activated the AMR neural network, highlighting the key role of the precuneus in visual perspective taking. The visual perspective during AMR modulated the functional connectivity between the precuneus and the ventro-medial PFC. According to the role of visual perspective in modulating the sense of self-consistency during AMR, this modulation of functional connectivity within the cortical midline structures may have embodied the search of a consistency between the past remembered self and the current remembering self (Conway and Pleydell-Pearce).

ACKNOWLEGMENTS

L.B. is supported by funding from the *Institut National du Cancer* (The Cancer National Institute). C.L. is supported by funding from the *Fonds d'Etudes et de Recherche du Corps Médical de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris* and the Lilly Institute.

REFERENCES

Addis DR, McIntosh AR, Moscovitch M, Crawley AP, McAndrews MP. 2004; Characterizing spatial and temporal features of AM retrieval networks: a partial least squares approach. Neuroimage 23(4):1460-71.

Addis DR, Moscovitch M, McAndrews MP. 2007a. Consequences of hippocampal damage across the autobiographical memory network in left temporal lobe epilepsy. Brain. 130(9):2327-42.

Addis DR, Wong AT, Schacter DL. 2007b. Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. Neuropsychologia. 8;45(7):1363-77.

Bergouignan L, Lemogne C, Foucher A, Longin E, Vistoli D, Allilaire JF, Fossati P. 2008. Field perspective deficit for positive memories characterizes autobiographical memory in euthymic depressed patients. Behav Res Ther. 46(3):322-33

Berryhill ME, Phuong L, Picasso L, Cabeza R, Olson IR 2007. Parietal lobe and episodic memory: bilateral damage causes impaired free recall of autobiographical memory. J Neurosci. 26;27(52):14415-23.

Buchanan TW, Tranel D, Adolphs R. 2005. Emotional Autobiographical Memories in Amnesic Patients with Medial Temporal Lobe Damage. J. Neurosci. 25: 3151 – 3160

Buckner RL, Carroll DC 2007. Self-projection and the brain. Trends Cogn Sci. 11(2):49-57.

Cabeza R, St Jacques P. 2007 Functional neuroimaging of autobiographical memory. Trends Cogn Sci. 11(5):219-27. Epub 2007 Mar 26.

Cavanna AE, Trimble MR. 2006; The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. Brain. Mar;129(Pt 3):564-83.

Conway MA, Pleydell-Pearce CW. 2000 Psychol Rev. The construction of autobiographical memories in the self-memory system. 107(2):261-88

Conway MA. 2001 Sensory-perceptual episodic memory and its context: autobiographical memory. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 29;356(1413):1375-84.

Crawley SE, French CC. 2005; Field and observer viewpoint in remember-know memories of personal childhood events. Memory13(7):673-81

Fink GR, Markowitsch HJ, Reinkemeier M, Bruckbauer T, Kessler J, Heiss WD. 1996. Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. J Neurosci. 1;16(13):4275-82.

Fossati P, Hevenor SJ, Graham SJ, Grady C, Keightley ML, Craik F, Mayberg H. 2003. In search of the emotional self: an FMRI study using positive and negative emotional words. Am J Psychiatry. 160(11):1938-45.

Fossati P, Hevenor SJ, Lepage M, Graham SJ, Grady C, Keightley ML, Craik F, Mayberg H. 2004 Distributed self in episodic memory: neural correlates of successful retrieval of self-encoded positive and negative personality traits. Neuroimage. 22(4):1596-604.

Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ. 1997. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. Neuroimage. 6(3):218-29.

Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. 1996. Movement-related effects in fMRI time-series. Magn Reson Med. 35(3):346-55.

Gilboa A. 2004. Autobiographical and episodic memory--one and the same? Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. Neuropsychologia. 42(10):1336-49. Review.

Gitelman DR, Penny WD, Ashburner J, Friston KJ . 2003. Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. Neuroimage. 19(1):200-7.

Greenberg DL, Eacott MJ, Brechin D, Rubin DC. 2005; Visual memory loss and autobiographical amnesia: a case study. Neuropsychologia.43(10):1493-502.

Hassabis D, Kumaran D, Maguire EA. 2007. Using imagination to understand the neural basis of episodic memory. J Neurosci. 27(52):14365-74.

Irish M, Lawlor BA, O'Mara SM, Coen RF. 2008 Assessment of behavioural markers of autonoetic consciousness during episodic autobiographical memory retrieval: a preliminary analysis. Behav Neurol.;19(1-2):3-6.

Johnson MK, Raye CL, Mitchell KJ, Touryan SR, Greene EJ, Nolen-Hoeksema S. 2006. Dissociating medial frontal and posterior cingulate activity during self-reflection. Soc Cogn Affect Neurosci. 1(1):56-64.

Leichnetz GR. 2001. Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. Anat Rec. 1;263(2):215-36.

Leichnetz GR, Goldberg ME. 1988. Higher centers concerned with eye movement and visual attention: cerebral cortex and thalamus. Rev Oculomot Res.;2:365-429.

Leichnetz GR, Gonzalo-Ruiz A. 1996. Prearcuate cortex in the Cebus monkey has cortical and subcortical connections like the macaque frontal eye field and projects to fastigial-recipient oculomotor-related brainstem nuclei. Brain Res Bull. 41(1):1-29.

Lemogne C, Piolino P, Friszer S, Claret A, Girault N, Jouvent R, Allilaire JF, Fossati P. 2006. Episodic Autobiographical Memory in Depression: Specificity, Autonoetic Consciousness and Self-Perspective. Conscious Cog 15(2):258-268.

Libby LK, Shaeffer EM, Eibach RP, Slemmer JA. 2007. Picture yourself at the polls: visual perspective in mental imagery affects self-perception and behavior. Psychol Sci. Mar;18(3):199-203.

Libby LK, Eibach RP, Gilovich T. 2005. Here's looking at me: the effect of memory perspective on assessments of personal change. J Pers Soc Psychol. 88(1):50-62.

Maguire EA, Frith CD. 2003a. Aging affects the engagement of the hippocampus during autobiographical memory retrieval. Brain. 126(Pt 7):1511-23.

Maguire EA, Frith CD. 2003b. Lateral asymmetry in the hippocampal response to the remoteness of autobiographical memories. J Neurosci. 15;23(12):5302-7.

Maguire EA, Spiers HJ, Good CD, Hartley T, Frackowiak RS, Burgess N. 2003b. Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. Hippocampus. 13(2):250-9.

Maguire EA, Valentine ER, Wilding JM, Kapur N. 2003a. Routes to remembering: the brains behind superior memory. Nat Neurosci. 6(1):90-5.

Maguire EA. 2001. Neuroimaging studies of autobiographical event memory. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 29;356(1413):1441-51. Review.

Mayes AR, Montaldi D. 1999. The neuroimaging of long-term memory encoding processes. Memory. 7(5-6):613-59. Review.

Nichols T, Brett M, Andersson J., Wager T, Poline JB. 2005. Valid conjunction inference with the minimum statistic. Neuroimage, 25, 653-660.

Nigro G, Neisser U. 1983. Point of view in personnal memories. Cognitive Psychology. 15, 467–482.

Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. 2006. Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. Neuroimage. 15;31(1):440-57.

Noulhiane M, Piolino P, Hasboun D, Clemenceau S, Baulac M, Samson S. 2007. Autobiographical memory after temporal lobe resection: neuropsychological and MRI volumetric findings. Brain. 130:3184-99.

Oddo S, Lux S, Weiss PH, Schwab A, Welzer H, Markowitsch HJ, Fink GR. 2008. Specific role of medial PFC in retrieving recent autobiographical memories: An fMRI study of young female subjects. Cortex. 2008 Nov 7

Piefke M, Weiss PH, Zilles K, Markowitsch HJ, Fink GR. 2003. Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. Brain. 126(Pt 3):650-68.

Piolino P, Desgranges B, Belliard S, Matuszewski V, Lalevée C, De la Sayette V, Eustache F. 2003. Autobiographical memory and autonoetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. Brain. 126(Pt 10):2203-19.

Piolino P, Desgranges B, Clarys D, Guillery-Girard B, Taconnat L, Isingrini M, Eustache F. 2006. Autobiographical memory, autonoetic consciousness, and self-perspective in aging. Psychol Aging. 21(3):510-25.

Robinson JA, Swanson KL. 1993. Memory. 1(3):169-84 Field and observer modes of remembering.

Schmitz TW, Johnson SC. 2007. Relevance to self: A brief review and framework of neural systems underlying appraisal. Neurosci Biobehav Rev. 31(4):585-96.

Sharot T, Riccardi AM, Raio CM, Phelps EA. 2007. Neural mechanisms mediating optimism bias. Nature. 1;450(7166):102-5.

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. The Journal of Clinical Psychiatry, 59(Suppl. 20), 22–33 (quiz 4–57).

Selemon LD, Goldman-Rakic PS.1988. Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. J Neurosci. 8(11):4049-68.

Sutin AR, Robins RW. 2008. When the "I" looks at the "Me": autobiographical memory, visual perspective, and the self. Conscious Cogn. 17(4):1386-97.

Summerfield JJ, Hassabis D, Maguire EA. 2009. Cortical midline involvement in autobiographical memory. Neuroimage. 1;44(3):1188-200.

Svoboda E, Levine B. 2009. The effects of rehearsal on the functional neuroanatomy of episodic autobiographical and semantic remembering: a functional magnetic resonance imaging study. J Neurosci. 11;29(10):3073-82.

Svoboda E, McKinnon MC, Levine B. 2006. The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. Neuropsychologia. 44(12):2189-208.

Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. 1987. Hum Neurobiol. 6(2):67-80.

Wenderoth N, Debaere F, Sunaert S, Swinnen SP. 2005. Spatial interference during bimanual coordination: differential brain networks associated with control of movement amplitude and direction. Hum Brain Mapp. 26(4):286-300.

Table 1

Region (proximate Broadmann Area)		Hemisphere	Extent	Z(T)	x	y	z
1st person perspective vs Control task							
Parietal lobe							
Precuneus	(BA 7)	Left	2251	5.09 (6.22)	-3	-63	45
Post-central gyrus	(BA 2)	Left	11	3.01 (3.23)	-39	-27	33
Temporal lobe							
Superior Temporal gyrus	(BA 38)	Right	125	4.19 (4.80)	42	15	-30
Superior Temporal gyrus	(BA 22)	Right	61	3.35 (3.66)	54	-12	3
Inferior Temporal gyrus	(BA 21)	Left	62	3.94 (4.44)	-57	-15	-15
Superior Temporal gyrus	(BA 38)	Left	53	3.73 (4.16)	-33	15	-30
Middle Temporal gyrus	(BA 21)	Right	59	3.65 (4.04)	60	0	-18
Frontal lobe							
Inferior Frontal gyrus	(BA 47)	Left	15	3.41 (3.74)	-39	30	-15
Sub-collosal gyrus	(BA 25)	Right	1097	4.41 (5.12)	9	12	-12
Medial Frontal gyrus	(BA 25)	Left	10	2.86 (3.05)	-3	27	-18
Medial Frontal gyrus	(BA 10)	Left	110	3.86 (4.33)	-9	57	0
Medial Frontal gyrus	(BA 10)	Right	17	3.61 (3.99)	12	54	9
Superior Frontal gyrus	(BA 6)	Right	14	3.26 (3.54)	12	18	60
Limbic lobe							
Cingulate gyrus	(BA 23)	Left	32	3.33 (3.63)	-3	-21	27
Sub-lobar							
Insula	(BA 13)	Left	11	3.03 (3.26)	-36	-12	15
Posterior lobe							
Cerebellar Tonsil		Right	28	3.67 (4.08)	33	-39	-39
Pyramis		Right	30	3.28 (3.56)	24	-72	-30
Inferior semi-lunar lobule		Left	27	3.22 (3.49)	-24	-81	-36
Anterior lobe							
Culmen		Right	33	3.37 (3.68)	3	-57	0
Culmen		Left	13	3.08 (3.32)	-24	-54	-24
x		Left	10	3.04 (3.28)	-54	9	-33
3rd person perspective vs Control task							
Parietal lobe							
Precuneus	(BA 7)		770	4.89 (5.88)	0	-63	42
Temporal lobe							
Middle Temporal gyrus	(BA 39)	Left	524	4.40 (5.11)	-57	-63	12
Inferior Temporal gyrus	(BA 27)	Left	27	4.06 (4.60)	-57	-15	-15
Middle Temporal gyrus	(BA 21)	Right	12	4.03 (4.57)	60	0	-21
Frontal lobe							
Sub-collosal gyrus	(BA 25)	Right	87	4.00 (4.53)	9	12	-12
Medial Frontal gyrus	(BA 10)	Left	13	3.57 (3.94)	-9	54	12
Medial Frontal gyrus	(BA 10)	Left	11	3.46 (3.80)	-12	57	0
Sub lobar							
Caudate head		Left	115	4.46 (5.19)	-12	18	-3
Corpus callosum		Right	164	3.97 (4.48)	9	-42	12
Posterior lobe							
Inferior semi-lunar lobule		Left	55	3.68 (4.09)	-27	-81	-36
x		Right	23	3.69 (4.10)	48	15	-33

Figure 1

Example of an experimental trial. Participants viewed a cue for a duration of 2.875 sec. Then, an 8 sec interstimulus (a cross) appeared during which participants had to push a button when they had their memory in mind. The intertrial interval (a black screen) was of 1 sec.

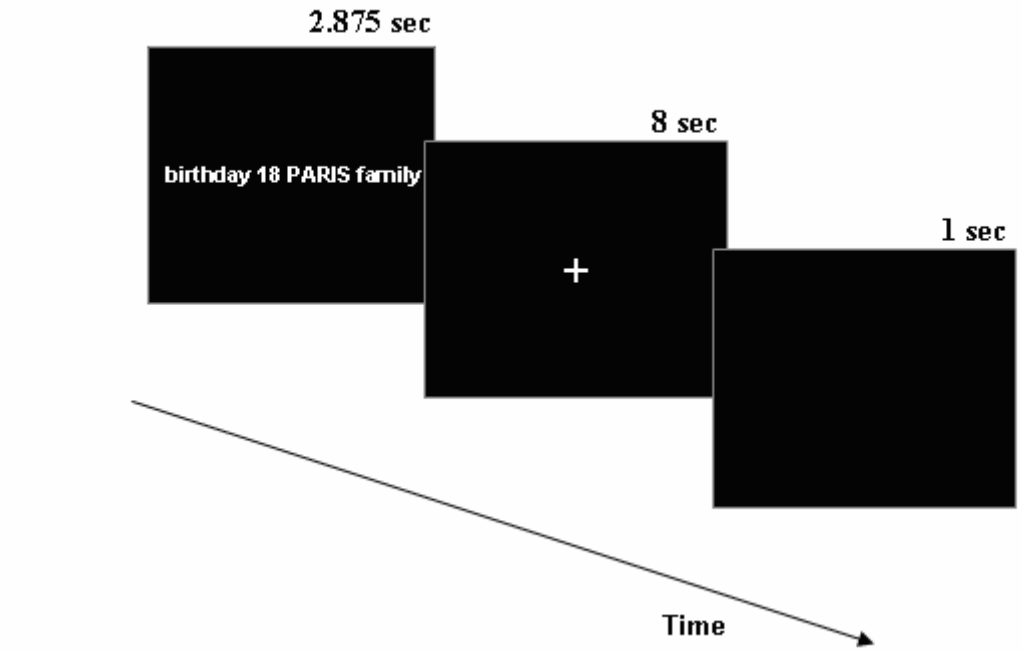


Figure 2

First person perspective versus Control and Third person perspective versus control, with FDR corrected and cluster volumes >147 mm analyses.

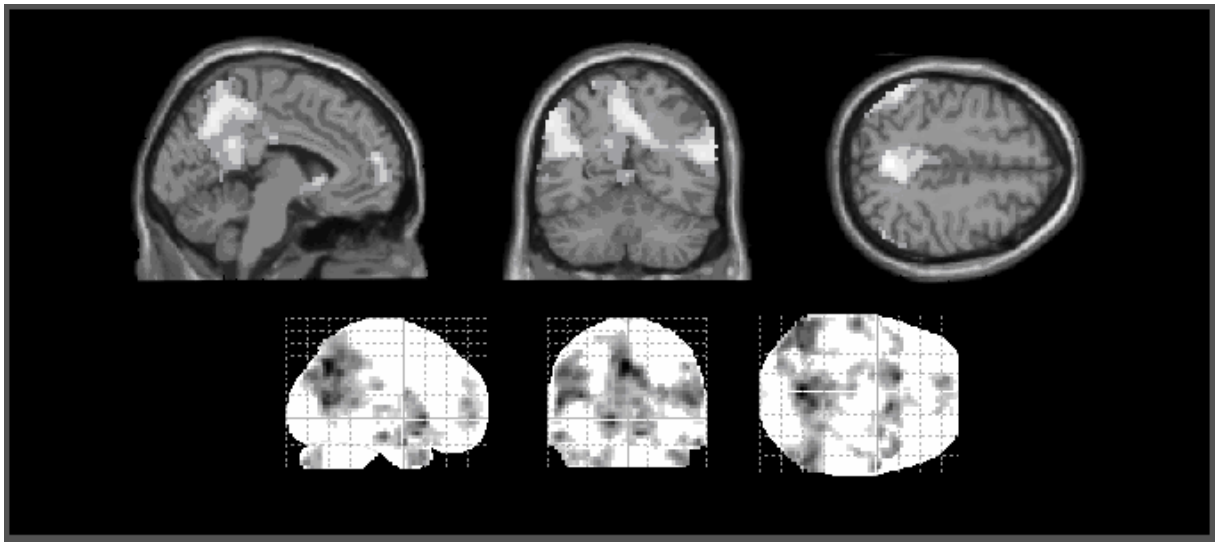


Figure 3

There were no significant contrast differences in First person perspective>Control versus Third person perspective>Control at FDR corrected. Here a plot on the pick activation of the network: the precuneus (0, -63, 42).

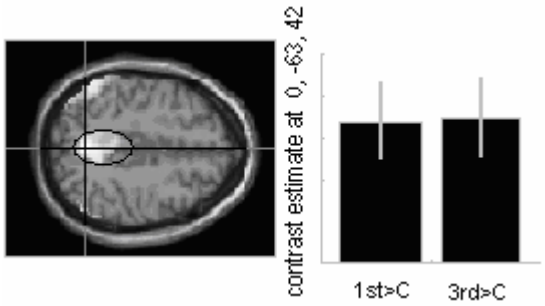
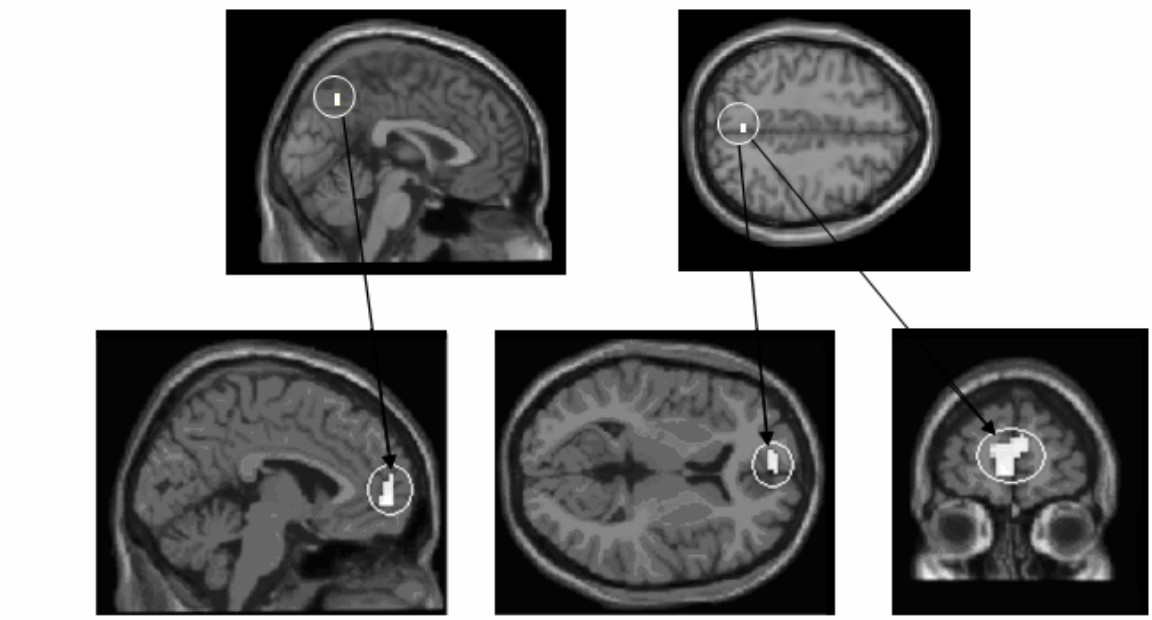


Figure 4

Results of psycho-physiological interaction analysis ROI analyses on medial PFC with p=FDR, showed a region for First person perspective>Third person perspective with the t-value at 2.93, and z value at 3.37.



2.2.2.5 Discussion

Le point de vue Acteur lors du REMA et le point de vue Spectateur lors du REMA activent le même réseau neuronal incluant précunéus, CPF médial, cortex temporal et gyrus précentral. Le précunéus présente l'activation la plus consistante dans les deux points de vue. Le précunéus était d'avantage connecté au CPF ventro-médian pour le point de vue Acteur que pour le point de vue Spectateur.

Cette étude montre l'importance du précunéus dans le réseau cérébral actif lors d'un rappel autobiographique.

Nous avons ici insisté sur le précunéus, région médiane postérieure, et de ses liens avec les régions médianes antérieures car ces régions sont connues pour leur rôle dans les processus mnésiques et les processus liés au self (Fossati et al. 2003). Le précunéus est en effet connu pour son rôle visuel dans la mémoire épisodique (Fletcher et al. 1995). La cible visuelle du point de vue Spectateur est 'soi' alors que pour le point de vue Acteur la cible visuelle est 'le contexte' (d'où la dénomination d'origine « *field perspective* »). Le changement de la cible visuelle modifie la connectivité du réseau du REMA. Le fonctionnement synchrone du précunéus et du CPF ventro-médian auraient un rôle essentiel dans l'élaboration du point de vue Acteur et pourrait contribuer au sentiment de cohérence de soi en faisant le lien entre le self actuel et le self passé. Les résultats de cette étude chez le sujet sain associés aux résultats de notre première étude sur le point de vue des patients déprimés en rémission suggèrent que le précunéus et le CPF ventro médian pourraient avoir un rôle essentiel dans le déficit du REMA observé dans la dépression.

Notons aussi la présence du reste du réseau du rappel autobiographique notamment le gyrus temporo-pariétal. La présence de cette région est en accord avec les autres études IRMf du REMA (mettre une référence).

Afin de voir la potentialité de la différence d'activation de nos régions d'intérêt entre le point de vue Acteur et le point de vue Spectateur, nous avons baissé le seuil statistique du contraste Acteur vs. Spectateur, à $p<0.005$ non-corrigé. Nos régions d'intérêts (ex hippocampe) ne sont pas apparues mais soulignons la présence d'une autre région qui ne faisait pas partie de nos hypothèses de départ: le gyrus précentral (BA4). Le gyrus précentral correspond au cortex moteur primaire. Cette région est plus active pour le point de vue Acteur alors qu'elle se désactive pour le point de vue Spectateur (seule région apparente à p=0.005unc, à plus de 10 voxels ; voir Figure 21).

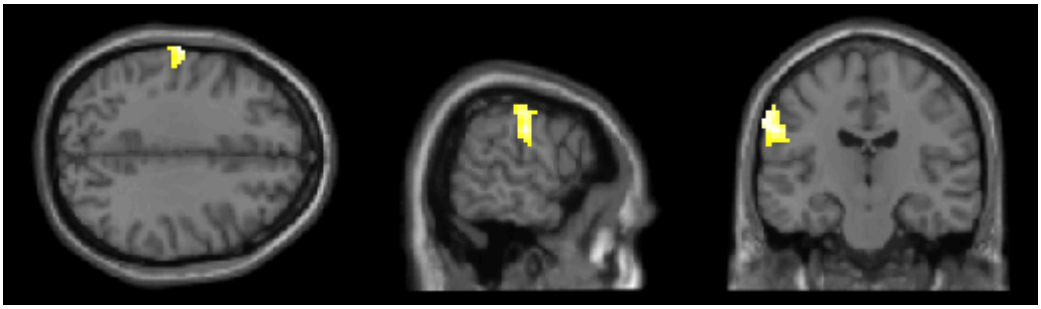


Figure 21 : Résultats de la différence Acteur>Spectateur à p=0.005 non corrigé, avec un minimum de 10 voxels

La possible activation du cortex moteur primaire pour le point de vue Acteur pourrait provenir d'un rappel d'une action où le sujet est en mouvement. Dans ce rappel, le sujet étant dans la même perspective que l'événement originel, il activerait les mêmes régions que lors de l'événement réel. On peut penser ici que seuls les souvenirs en point de vue Acteur donnent une sensation de mouvement, alors que dans le souvenir en point de vue Spectateur le sujet reste passif. Pour pouvoir le vérifier, une étude augmentant la puissance statistique serait nécessaire (en augmentant le nombre de souvenirs rappelés et/ou en augmentant le nombre de sujets).

Notre protocole par sa rigueur de sélection des souvenirs et par les indices sujet-spécifique, a induit directement un rappel dans un mode d'élaboration, shuntant la nécessité de l'hippocampe. Cette étude ne donne donc pas de rôle majeur à l'hippocampe dans la phase d'élaboration de la perspective visuelle associée au REMA. De nouveaux protocoles seraient nécessaires pour connaitre davantage le mode de fonctionnement du point de vue associé au REMA : les réseaux associés aux points de vue pourraient différer dans leur activité au moment de la construction du souvenir. Il faudrait alors effectuer une étude mono-événementielle sur le point de vue qui se ferait sans un rappel pré-scan des souvenirs. La qualité des souvenirs devrait alors être contrôlée en post-hoc. Ceci pourrait être effectué sous forme de point de vue imposé (le nombre de souvenirs en point de vue Acteur et en point de vue Spectateur serait alors contrôlé) ou en point de vue spontané.

2.2.2.6 Conclusion

Le précunéus et le CPF ventro-médian ont un rôle majeur dans l'activité du point de vue associé au REMA alors que l'hippocampe ne semble pas intervenir.

3. Cancer du sein, mémoire autobiographique et hippocampe

3.1 Pathologies liées au Stress et Mémoire Autobiographique

Un déficit de REMA est présent dans la dépression. De plus, le déficit de spécificité de rappel autobiographique a été observé dans le syndrome de stress post traumatique (PTSD : Post Traumatic Syndrome Disease) (McNally et al. 1995). La dépression et le PTSD sont associés à un plus petit volume de la partie postérieure de l'hippocampe (Bergouignan et al. 2009; Bonne et al. 2008), structure que nous avons vu être essentielle pour la construction du REMA (Gardini et al. 2006). Comme indiqué auparavant, d'après le modèle HIPER, l'encodage épisodique serait dépendant de la partie antérieure de l'hippocampe (tête de l'hippocampe) alors que le rappel épisodique serait dépendant de la partie postérieure de l'hippocampe (corps et queue hippocampique). Le PTSD et la dépression auraient donc en commun à la fois un déficit de rappel autobiographique et un plus petit volume de la partie postérieure de l'hippocampique.

Le PTSD et la Dépression sont deux pathologies liées aux stress. Le stress comme réponse désigne la réaction de l'organisme à toute demande perturbant son équilibre ou homéostasie. Le syndrome général d'adaptation décrit par Selye (1936) en constitue le paradigme. Ses 3 phases, alarme, résistance et épuisement, correspondent à des modifications physiologiques neuroendocriniennes initialement favorables qui en deviennent défavorables. Dans cette définition, les modifications ne sont pas spécifiques à la nature du « stresseur » (blessure, événement de vie, maladie, accident, etc). Le stress pourrait avoir un rôle majeur dans les effets conjoints de déficit de rappel autobiographique et de petit volume de la partie postérieure de l'hippocampe dans la dépression et le PTSD.

De nombreuses études chez l'animal ont montré l'impact du stress sur la formation hippocampique (McEwen. 2003). L'hippocampe est un site majeur dans le circuit de feedback négatif des glucocorticoïdes (Bremner et al. 1996 ; Bremner 2002, 2003). Par ailleurs, l'hippocampe est considéré comme une partie intégrante de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien de réponse hormonale au stress. Des études d'imagerie cérébrale chez l'homme montrent également l'implication de l'hippocampe lors de l'exposition au stress. Récemment, Dedovic et al. (2009) ont utilisé le MIST (the Montreal Imaging Stress Task) qui combine une compétition d'arithmétique mental avec des feedbacks sociaux évaluatifs négatifs pour une étude du stress en IRM fonctionnelle chez le sujet sain. Ils montrent que le stress active la queue de l'hippocampe droite (41, − 29, − 10), et la queue de l'hippocampe gauche avec

fimbria (− 29, − 39, 5). La partie postérieure de l'hippocampe aurait donc un rôle important dans la réponse au stress.

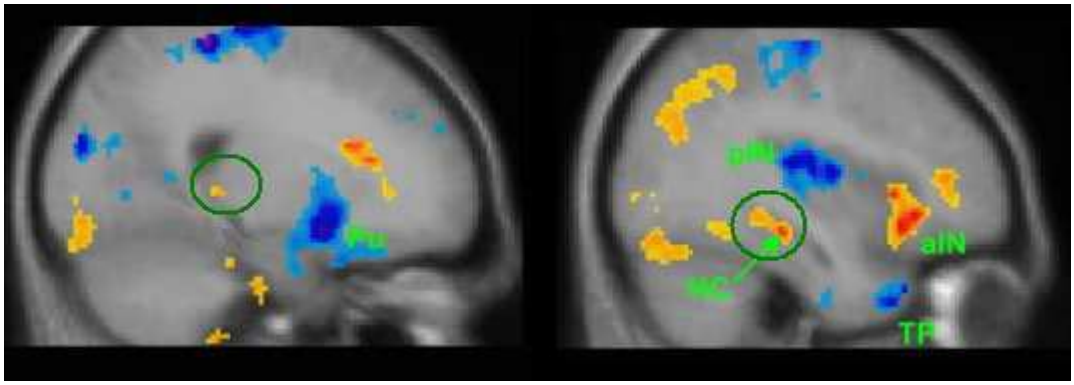


Figure 22 : Dedovic et al. (2009) : activation (jaune, rouge) et désactivation (bleu) des régions après stress induit chez le sujet sain

3.2 Cumul de stress & cancer du sein

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. Ce cancer naît de la multiplication incontrôlée des unités cellulaires ducto-lobulaires du sein, essentiellement chez la femme. Le cancer du sein est, avec près de 50 000 nouveaux cas estimés en 2005, le cancer le plus fréquent chez la femme (Jemal et al. 2008). Le cancer du sein est donc un enjeu majeur de santé publique. Le taux de survie relative à 5 ans après ce cancer est de 85 %, la majorité des patientes doit donc continuer à vivre après l'expérience du cancer du sein.

Le traitement du cancer du sein ne se limite pas à la résection de la tumeur. Après la tumorectomie ou mammectomie, opérations chirurgicales de résection de la tumeur et des tissus environnants, des thérapies adjuvantes sont régulièrement prescrites. Ces thérapies adjuvantes incluent la chimiothérapie, la radiothérapie, et pour certaines d'entres elles l'hormonothérapie (communément, le traitement au tamoxifène d'une durée d'au moins cinq ans en cas de cancer hormono-dépendant).

Le cancer du sein, ses traitements et leurs effets secondaires impliquent un cumul d'événements stressants aigus (diagnostic, tumorectomie, chute de cheveux...).

D'après Razavi et al. le capital « souvenir » aurait un grand rôle à jouer, influençant comme un crédit ou un débit bancaire les attitudes futures de la patiente (Razavi et al. 1993). Le déficit de spécificité dans le rappel autobiographique a été associé à la présence d'un cancer du sein en dehors de la présence d'un trouble psychiatrique. Nilsson-Irhfelt et al. (2004) ont étudié l'accès au souvenir autobiographique spécifique en utilisant l'AMT chez des patientes ayant été traitées pour le cancer du sein. Ils ont comparé des patientes en rémission de

mammectomie et une reconstruction mammaire, des patientes en rémission de mammectomie sans reconstruction mammaire et des sujets contrôles appariées n'ayant pas subi de cancer. Les patientes des deux groupes en rémission de cancer du sein avaient davantage de difficultés à rappeler des souvenirs autobiographiques spécifiques que les sujets contrôles appariés (Nilsson-Ihrfelt et al. 2004). Il n'y avait pas de différence significative entre patientes avec ou sans reconstruction mammaire.

Des études d'IRM structurales ont été menées chez les patientes avec un cancer du sein (sans métastase cérébrale). Inagaki et al. (2004), ont étudié les liens entre le volume hippocampique et la dépression majeure suite au diagnostic du cancer du sein (Inagaki et al. 2004). Leurs résultats ne montraient aucune différence de volume hippocampique chez les patientes en rémission d'épisode dépressif majeur comparé aux patientes n'ayant pas eu de dépression. Dans le travail de Yoshikawa et al. (2005), les auteurs ont répliqué ces résultats en comparant trois groupes de sujets : des patientes en rémission de dépression majeure suite à la survenue du cancer du sein, des patientes en rémission de dépression mineure suite à la survenue du cancer du sein et des patientes avec cancer du sein sans dépression (Yoshikawa et al. 2005). Les auteurs n'observent aucune différence significative au niveau de l'hippocampe (Yoshikawa et al. 2005). Les patientes de Nakano (2002) ayant des souvenirs intrusifs récurrents suite à un cancer du sein en rémission présentent un hippocampe gauche significativement plus petit que les patientes sans souvenir intrusif récurrent (Nakano et al. 2002). Un lien potentiel entre cancer du sein et petit volume de l'hippocampe gauche est envisagé. Ces études ont été menées par une même équipe de recherche (Division de psycho-oncologie de l'Institut de recherche du Campus de Tsukiji, Japon), utilisant donc un protocole de segmentation manuelle de l'hippocampique identique, et s'intéressant en particulier à la comparaison des patientes entre elles.

Le stress cumulé pendant la maladie pourrait induire par lui-même un déficit de rappel épisodique en MA et être associé à un plus petit volume de la partie postérieure de l'hippocampe. Très peu d'études sont actuellement disponibles sur la période de rémission (période de vulnérabilité émotionnelle et cognitive) où des femmes ayant eu l'expérience d'un cancer du sein et de son traitement sont comparées à des femmes du même âge sans vécu du cancer du sein.

3.2.1 Etude 4. Le cancer du sein a change votre vie? Il a aussi modifié votre cerveau. Impacts cognitifs et cérébraux du cancer du sein.

Il s'agit ici d'une étude préliminaire pour laquelle nous avions pour but d'étudier le REMA dans sa globalité et la partie postérieure de l'hippocampe des patientes en rémission de cancer du sein comparé à des sujets contrôles appariés. Les données sur la spécificité (événement+détails) des souvenirs ne sont pas actuellement disponibles.

3.2.1.1 Objectif

Notre objectif était d'étudier l'impact du cancer du sein, sans l'impact de trouble psychiatrique, dans la période d'après traitement. Nous avons donc comparé les capacités de conscience autonoétique, le point de vue associé au REMA, et le volume de la partie postérieur de l'hippocampe de patientes en rémission de cancer du sein sans survenue de trouble psychiatrique comparées à des sujets contrôles appariés.

3.2.1.2 Hypothèse

Un déficit de MA a été observé par l'AMT chez certaines patientes en rémission de cancer du sein. Le déficit de MA pourrait d'une part correspondre à un déficit global du REMA (incluant aussi conscience autonoétique et point de vue), d'autre part être dépendant de la morphologie de la partie postérieure de l'hippocampe. (1) Nous faisons donc l'hypothèse d'un déficit global du REMA et d'un volume de la partie postérieure de l'hippocampe plus petite chez les patients en rémission du cancer du sein. (2) Le déficit de REMA et la morphologie de la partie postérieure de l'hippocampe seraient associés.

3.2.1.3 Méthode

Nous avons tenu à effectuer un recrutement de patientes avec un cancer du sein au même stade évolutif et ayant bénéficié d'un traitement comparable (traitement le plus commun, donc le plus représentatif des patientes ayant eu l'expérience de cancer du sein) : T2 N0 M0 avec un traitement par tumorectomie suivi de chimiothérapie et de radiothérapie (avec ou sans hormonothérapie). Nous avons utilisé le MINI (Sheehan et al., 1998) et l'échelle de dépression MADRS (Montgomery et al. 1985) afin de nous assurer qu'aucune patiente n'avait jamais présenté d'épisode dépressif majeur ou d'autre pathologie psychiatrique. Nous nous sommes assurés qu'aucune patiente n'avait jamais eu recours à la prise d'antidépresseur. Nous avons comparé ces patientes à des sujets contrôles du même âge (moins de 55 ans).

Concernant le protocole, nous avons intégré l'étude du rappel épisodique en MA avec la méthodologie du TEMPau modifié utilisé lors de notre première étude (Piolino et al. 2000) et l'étude structurelle de la partie postérieure de l'hippocampe de notre seconde étude. Plus précisément, notre deuxième étude nous a montré la nécessité d'une segmentation ou de l'utilisation de VBM-DARTEL (Ashburner, 2007) et la validité de l'utilisation de SACHA (Chupin et al. 2007, 2009) lors d'analyse volumétrique de l'hippocampe et en particulier de la partie postérieure de l'hippocampe. Nous avons donc allié l'étude de l'analyse du cerveau entier avec VBM-DARTEL, à l'analyse en ROI sur la partie postérieure de l'hippocampe avec SACHA.

3.2.1.4 Article 4 : *Breast Cancer changed your life. It also changed your Brain!* Cerebral and Cognitive effects of breast cancer. Bergouignan L, Lefranc JP, Chupin M, Morel N, Spano JP, Fossati P. *En préparation*

Breast Cancer changed your life. It also changed your Brain!

Cerebral and Cognitive effects of breast cancer

Loretxu Bergouignan[1, 2, 3], Jean Pierre Lefranc[6], Marie Chupin, PhD[2, 4], Nastassja Morel[1, 2, 3], Jean Philippe Spano, MD[5], Philippe Fossati, MD, PhD [1, 2, 7].

[1] CNRS USR 3246, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

[2] Pierre et Marie Curie University, Paris, France

[3] Center for NeuroImaging Research, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

[4] CR-ICM, INSERM UMR-S 975, Pitié-Salpêtrière Hospital, 75013 Paris, France

[5] Department of Gynecologic Surgery, Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, France.

[6] Department of Medical Oncology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France

[7] Department of Psychiatry, Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France

Corresponding Author:

Loretxu Bergouignan

CNRS USR 3246,

Pitié-Salpêtrière Hospital,

47 bd de l'hôpital,

75013 Paris, France

Tel: 001.33.1.42.16.17.44 / Fax: 001.33.1.53.79.07.70

Email: loretxu@alternatiba.org

Introduction

Breast cancer is a common malignancy in women. Therapeutic evolution transformed breast cancer into a chronic physical disease. Effect and diagnosis of breast cancer and its treatment imply experiencing short and long term cumulative stressful life events (Pockaj et al. 2009; Naaman et al. 2009; Bicego et al. 2009).Therefore breast cancer may be associated with increased risk of depression and stress related disorders. While there is emerging data on depression in breast cancer, little is known on the long-term cognitive and brain effects of the cumulative stress experience per se in patients with breast cancer.

Stress related disorders such as depression or PTSD have been associated with both episodic Autobiographical Memory Retrieval (AMR) impairment and smaller hippocampal volume. Acute depressed patients have a robust impairment in AMR (Williams et al. 2007) with a global deficit of episodic AMR that includes a deficit of specificity, autonoetic consciouness, and a bias in visual perspective (Lemogne et al. 2006). Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is also associated to AMR deficits (Mc Nally et al. 1995, Moradi et al. 2008, Harvey et al. 1998).

The aim of the present study is to assess episodic AMR and hippocampal volume in a remitted breast cancer population without mental disorder comorbidity.

Nilsson-Ihrfelt et al. (2004) studied event specificity of AMR in breast cancer patients using the Autobiographical Memory Task -AMT-(Williams, 1986) in phone interviews. According to Nilsson-Irhfelt's results (2004) breast cancer patients have difficulties in retrieving specific events.

Nakano et al. (2002) observed a relationship between distressing cancer-related memory recollections and hippocampal volume in cancer survivors. The volume of the left hippocampus was significantly smaller (5%) in the patients with a history of distressing cancer-related retrieval than in patients without any such history. Two other studies assessed hippocampal volume associated with depression (Inagaki et al. 2004) or PSTD (Hara et al. 2008) in breast cancer patients. Surprisingly, major depression and PTSD were not associated with a smaller hippocampus in breast cancer patients. Breast cancer and its treatment could have caused a smaller hippocampal volume in the left hippocampus because of a common experience of cumulative stress events regardless the presence of depression or PTSD.

In this work we propose to study the episodic AMR and the posterior part of the hippocampus, in the same population of patients having experienced a breast cancer without any history of depression or PTSD. The first aim of this study is to show that remitted breast cancer patients compared to controls had both a deficit in episodic AMR and a smaller posterior part of the left hippocampus. The second aim is to study the correlation between the episodic retrieval and the volume of the posterior part of the left hippocampus in each group.

Methods

Subjects

This study was approved by the institutional review board and the ethics committee of the Salpêtrière hospital. The study was performed after patients' informed written consent was obtained. Patients inclusion criteria were: (1) Age ranging between 18 and 55 (included); (2) Treatment of cancer by tumorectomy, followed by chemotherapy and radiotherapy; (3) as this period is known to be a vulnerability period to emotional and cognitive disorders, patients were recruited 18 months to 36 months after the end of their treatment by radiotherapy (the patients currently with hormono-therapy were included). (4) No cancer relapse. (5) No cerebral cancer or other than breast cancer disease. (6) No major depressive disorder fulfilling the criteria of the DSM-IV (MADRS < 10) before, during and after breast cancer. (7) No Post-traumatic Stress Disorder (PTSD) before, during and after breast cancer. (8) No psychiatric or neurological disease. (9) No past or present use of antidepressant or anxiolytic drugs.

We choose age ranging from 18 to 55 because younger patients (<55) have a significantly higher risk of depression and emotional disorders than older patients (>55) (Vinokur and al.1990; Van' T Spijker and al. 1997).

Sixteen women in remission from breast cancer and 22 healthy controls were recruited. No controls had any history of psychiatric disorder or serious physical disease.

Behavioural analysis

Clinical and demographic characteristics of the participants are displayed in Table 2. Participants were screened for DSM-IV Axis I disorders with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al., 1998) and for borderline and schizotypal personality disorder with the structured clinical interview (Spitzer, Williams, Gibbon, & First, 1992). Information on the onset of breast cancer, the duration of treatment, and the length of remission were recorded for each patient. Each patient was considered remitted if their radiotherapy was over for at least 18 month to 36 months.

Participants' verbal IQ was assessed (verbal WAIS-R).

The patients were contacted by their surgeon (JP.L) in the mammal surgery unit of the Pitie-Salpetriere's Hospital (Paris).

AM inquiry

We used a semi-structured interview called the TEMPau task, which was developed by Piolino et al. (Lemogne et al., 2006; Piolino et al., 2003, 2007). The TEMPau, just like the Williams' AM Task (AMT), consists in asking the participants to retrieve specific events located in time and space, which occurred once and lasted less than 1 day. While the AMT uses a time limit, there is no time limit with the TEMPau.

The TEMPau version measures the subjective state of consciousness, and the First/Third person perspective in three life-time periods: before the last 5 years (ie. 'no cancer' period) ; (iv) the last 5

years except for the last 12 months (the 'cancer' period) and (v) the last 12 months ('a past history of cancer' period). Each life-time period was assessed with both a positive and a negative event. Life-time periods were randomly presented. The emotional valence (positive or negative) and the life-time period of the event were the only cues provided to the participants. No word-cues were given to ensure that the participants began the retrieval from the most general level of the Conway's Self Memory System (Conway & Pleydell-Pearce, 2000). Immediately after each retrieval, the visual perspective was assessed by the First/Third person perspective procedure (Libby & Eibach, 2002; Libby et al., 2005). The participants gave either a First person perspective response if they kept in their memories the same visual perspective as in the original event, either a Third person perspective response if they saw themselves in the event from the same perspective as an external observer, or a both perspective response if they had a conjunction of the two visual perspectives in the retrieved scene. If they gave that last answer, they then had to give the dominant visual perspective. Finally, the subjective state of consciousness was assessed with the remember/know paradigm (Gardiner, 2001). The participants were told to give a Remember, Know, or Guess response according to whether the event they recalled was associated with conscious recollection, simply knowing, or guessing, respectively. Conscious recollection (i.e. remember response) was described as the ability to relive mentally specific aspects of the memory. This was assessed for emotional aspect, factual aspect, spatial aspect and temporal aspect of the memory. The participants were asked to provide contextual details to ensure that they used the Remember responses appropriately. A Know response was described as simply knowing what they retrieved but without any conscious recollection. A Guess response was described as a retrieved event, which was neither consciously recollected nor simply known, but only guessed.

AM scores

The Remember score defines the number of Remember responses divided by the Remember or Know responses. The total Remember score was determined as the mean of emotional, factual, temporal and spatial Remember scores. The First person perspective score defines the proportion of First person perspective dominancy responses.

As the sample size were relatively small and data were not normally distributed we used non parametric statistical analyses to test the hypothesis that episodic aspect would be lower in remitted breast cancer patients than in controls. We used the Mann-Whitney test to make groups comparisons (patients versus controls) with the total Remember score and on the First person perspective score as dependant variables.

VBM-DARTEL analysis

Voxel-based morphometry (Ashburner and Friston, 2000) was performed using SPM5 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). The VBM pre-processing included five steps:

(1) Check for scanner artefacts and gross anatomical abnormalities for each subject. (2) Set image origin at the Anterior Commissure AC. (3) Use the segmentation part of the VBM5 toolbox with the Hidden Markov Random Field (HMRF) option to minimize the noise level of the segmentation. (4) Compute the high dimensional transformation to a common space with DARTEL toolbox to have a high-dimensional normalization protocol. (5) Perform the MNI space transformation with Donald McLaren's modified version for transforming DARTEL templates and images to MNI space (see Bergouignan et al. 2008). (5) Smooth with the standard smoothing kernel (i.e. 8mm). After this pre-processing, we obtained smoothed modulated normalized data that we used for the statistical analysis.

Whole-brain volume comparison

The two groups (depressed patients and controls) were compared using whole brain analyses sample t-tests comparisons on SPM. As the Jacobian modulation takes into account both local and global normalisations, we had to correct head-size. We thus added the Total Intracranial Volume (TIV) as covariate in the statistical analysis. TIV was calculated as the sum of Grey Matter (GM), White Matter (WM) and Cerebrospinal Fluid (CSF) volumes, derived from SPM5 segmentation toolbox. To correct multiple comparisons, we applied the false discovery rate (FDR) approach (Genovese et al., 2002), which controls the expected proportion of false positives among suprathreshold voxels (Benjamini and Hochberg, 2000). We used a threshold of $p < 0.05$. We added a region of interest analysis, using the parahippocampal gyrus label from the TD label part of the pickatlas toolbox as a mask. The parahippocampal gyrus label is the label that includes the hippocampal region. We set the threshold at $p>0.001$ uncorrected.

Hippocampal sub-parts ROI analysis using SACHA

As our hypothesis was on a specific part of the hippocampus, we segmented each subject's hippocampi using the automated segmentation SACHA software (Chupin et al., 2007; Chupin et al. 2009a, Chupin et al. 2009b) included in the Brainvisa image analysis platform (Cointepas et al., 2001, http://www.brainvisa.info/), and manually determined the border between part of the hippocampus: the anterior (head) and the posterior (body and tail) hippocampus.

More precisely, SACHA extracts the hippocampus from a native scan according to the protocol described in Chupin et al (2007, 2009). As in the manual protocol, the fimbria, alveus, dentate gyrus, cornu ammonis are included and the subiculum excluded. This software relies on region deformation, driven by canonical and probabilistic prior knowledge introducing a competition between the hippocampus and the amygdala. First, an extraction of a bounding box is done from probabilistic atlases built from manual segmentation of the hippocampus and amygdala of 16 young controls. The bounding box is defined around the amygdalo-hippocampal complex. A conditional pruning gives the initial object regularized maximal probability region in each probability map. This initial object is the starting point of the deformation process. During the deformation, the algorithm automatically aggregates voxels and converges to the final segmentation of the hippocampus and amygdala (see Figure 1, see also Chupin et al. 2009).

Figure 1:

Fully automatic segmentation of the hippocampus with SACHA from Chupin et al. (2009)

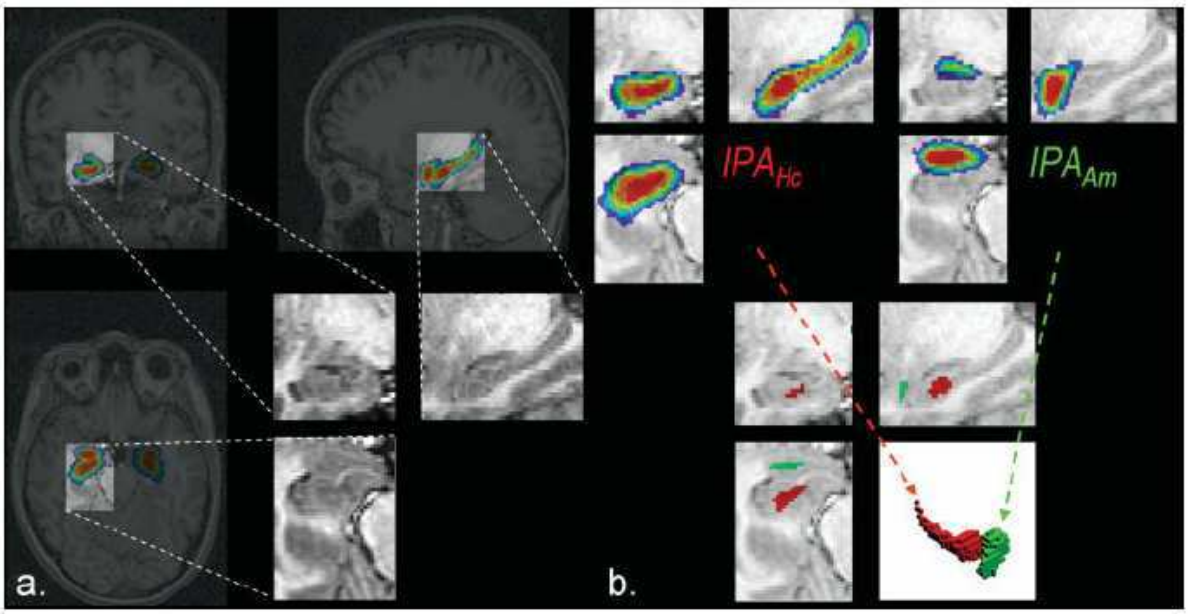


FIGURE 1. Initialization. (a) Extraction of the bounding boxes from the probabilistic atlases; (b) extraction of the initial objects from each probabilistic atlas through conditional pruning. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

The whole procedure takes about 10 minutes for each side. Segmentation results were quality controlled by a trained rater (LB) who was blind to group membership and clinical information.

The SACHA algorithm was validated only by data in native space. We used this standard version and obtained non-normalised hippocampal segmentations. We thus had to take into account brain inter-subject variability by normalizing hippocampal volumes with the TIV.

Statistical analysis

A Mann-Whitney group comparison (patients versus controls) analyses was used to compare the posterior part of both hippocampi.

Behavioural data and Structural data:

As we hypothesised a link between the posterior part of the left hippocampus and the episodic AMR, we made bivariate correlation analyses between the posterior part of the left hippocampus and the Remember response and between the posterior part of the left hippocampus and First person perspective response in each group (remitted breast cancer patients on one side and control group on the other side).

Results

Participants' description

Clinical and demographic characteristics of the participants are displayed in Table 1.

Table 1:

Clinical and demographic characteristics of the participants

	Patients		Controls			
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	p value	T
Age	48.73	4.95	47.68	5.313	>0.05	0.607
Years of education	13.91	2.39	13.38	2.849	>0.05	0.792
WAIS-R	104.27	11.49	103.41	12.462	>0.05	0.212
Age at the beginning of symptoms	44.91	4.35				
Age at diagnosis	45.27	4.43				
Mean duration of disesase (month)	9.50	3.37				
Tumorectomy (number of weeks after diagnosis)	7.50	7.17				
Chemotherapy lasting (number of week)	16.40	7.41				
Radiotherapy lasting (number of week)	5.80	3.74				
Remission lasting (month)	39.27	16.61				
MADRS	3.25	2.59	1.62	1.936	0.035	2.192
HAD-A	6.36	2.38	5.84	3.500	>0.05	0.665
HAD-D	3.91	2.47	2.11	1.595	0.02	2.439

The scanning took place on the same week of AMR enquiry.

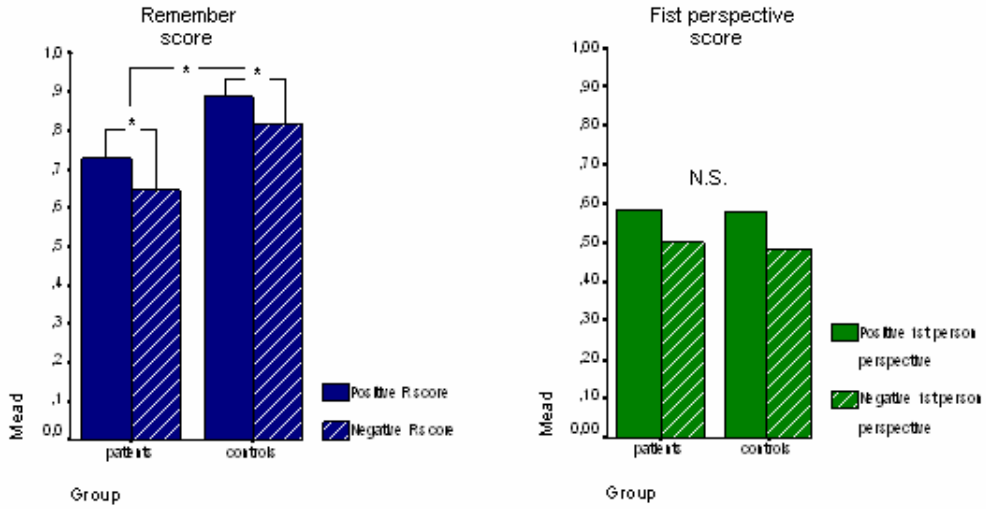
AMR enquiry results

1. The Mann-Whitney analysis on the total Remember score showed a significant group difference ($Z=-1.98$, $p<0.05$). Remitted Breast cancer patients had significantly less Remember response than controls. Remitted Breast cancer patients had 68.75% (+/- 30.66) mean percentage of Remember response associated to AMR, whereas control group's had 85.23% (+/- 15.25).

2. The Mann-Whitney analysis on the First person perspective score showed no significant group difference ($Z=-0.195$, $p>0.05$).

Figure 2:

Remember and Field perspective scores in each group according to the valence of the retrieved event.



VBM results

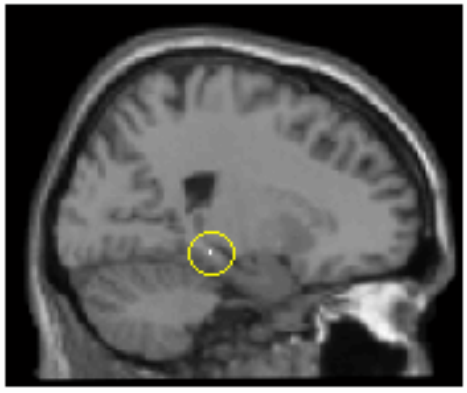
Whole-brain analyses with DARTEL-VBM

After the segmentation and the normalization, one control was discarded after checking homogeneity. The whole-brain VBM analyses showed no significant results with FDR correction. Further analyses with lower threshold showed a difference between the two groups (p at 0.002 uncorrected, see appendix, Figure 1)

The ROI analysis on the parahippocampal gyrus label of the pickatlas software, at p>0.001 uncorrected showed a small region difference in Patients vs. Controls (K=3 voxels; T=3.42; p=0.001 uncorrected).

Figure 3:

ROI analysis on the parahippocampal gyrus label of the pickatlas software, at p>0.001 uncorrected



SACHA ROI analyses:

The Mann-Whitney analysis on the posterior part of the hippocampus showed a significant group difference (Z=-2.233, p=0.026). Posterior hippocampus in Remitted Breast cancer patient was significantly smaller compared to control. This effect was stronger in the left posterior hippocampus

(Z=-2.263, p=0.022); while there was no significant group difference on the right posterior hippocampus (Z=-1.435, p>0.05). Remitted Breast cancer patients had a mean volume for the posterior left hippocampus of 1.38 cm³ (+/- 0.28), whereas control group's mean volume was of 1.56 cm³ (+/- 0.19). Posterior left hippocampus was thus 11.5% smaller in Remitted Breast cancer patient compared to controls.

Behavioural and cerebral effect's link:

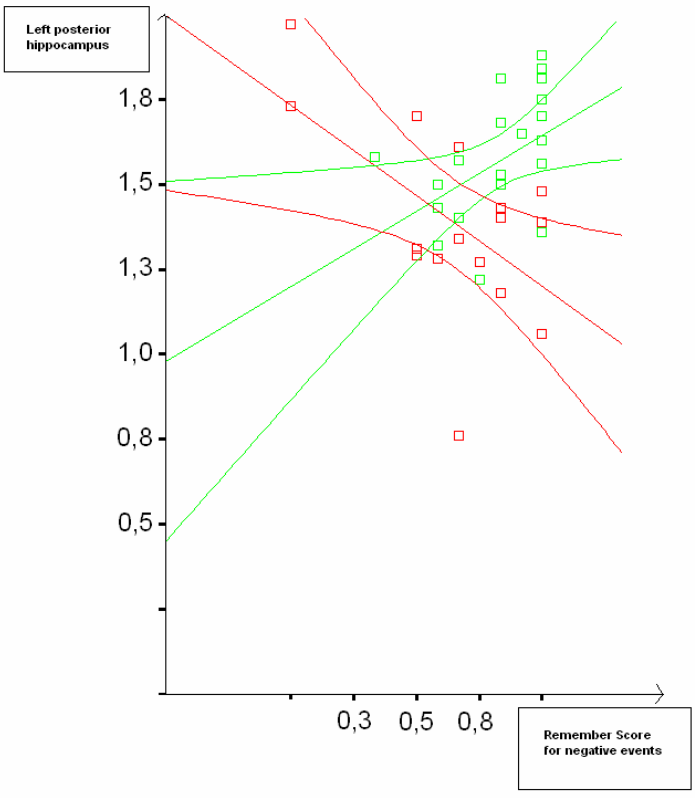
Correlations:

In the Remitted Breast cancer patient group, we observed a trend of negative correlation between the posterior part of the left hippocampus and the Remember response (Pearson correlation=-0.490; p=0.054). This correlation effect was stronger for the Remember response of negative events (Pearson correlation=-0.574; p=0.020) while there was no correlation with positive events (Pearson correlation<-0.36; p<0.05). In patients, the higher the Remember response for negative events, the smaller their posterior part of the left hippocampus.

We observed no correlation for the posterior part of the left hippocampus with the First person perspective (Pearson correlation<-0.162; p<0.05).

Figure 4:

Left posterior hippocampus volume correlation with the amount of Remember score in patients (red) and in controls (green).



In the control group, we observed a significant positive correlation between the posterior part of the left hippocampus and the Remember response (Pearson correlation=0.434; p=0.043). This correlation effect was stronger for the Remember response for negative events (Pearson correlation=0.462; p=0.030), while there was no correlation with positive events (Pearson correlation<0.229; p<0.05). In controls, the higher the Remember response for negative events, the bigger their posterior part of the left hippocampus. Controls positive correlation effect was smaller than Patients negative correlation.

We observed no correlation of the posterior part of the left hippocampus with the First person perspective in events (Pearson correlation<0.157; p<0.05).

Discussion

This study confirmed our two initial hypotheses. Both a deficit in episodic AMR and a smaller posterior part of the hippocampus was observed in remitted breast cancer patients compared to controls. The visual perspective was not affected in patients. The autonoetic consciousness was positively correlated with the volume of the posterior part of the hippocampus for controls, whereas it was negatively correlated for patients.

Episodic AMR assessment showed a significant difference in autonoetic consciousness. Remitted breast cancer patients without any history of depression or PTSD had less access to autonoetic consciousness during AMR than controls, but no difference on visual perspective. Two assumptions could be made with the visual perspective results: the non significant difference observed in visual perspective can be dependent on the statistical strength and the small sample size of our study. As in Lemogne et al. (2006) study, we observed no correlation between visual perspective and autonoetic consciousness in controls (Pearson correlation=0.033; p>0.05), but a strong positive correlation in patients (Pearson correlation=0.752; p=0.001). Or we can assume that visual perspective is dissociated from other episodic aspects of AMR (Libby et al. 2005, Bergouignan et al. 2007).

The SACHA ROI analyses showed significant differences between patients and control subjects on the posterior left hippocampus. With low threshold, VBM-DARTEL analyses confirmed this result (see appendix, Figure 1). Remitted breast cancer patients had smaller posterior hippocampi than control subjects, mainly on the left side. Whole brain analyses with the up to date VBM-DARTEL analyses did not show any significant difference in FDR correction, but VBM-DARTEL analyses with p=0.002 uncorrected showed different affected regions, among which the posterior hippocampus and the medial prefrontal cortex (see Appendix, Table 1, Figure 1). The observed effect could be due to a neurotoxic effect of experiencing extremely stressful events. Breast cancer treatment effect could also have an influence. However, a study showed no adverse effect of adjuvant chemotherapy on hippocampal volume of breast cancer survivors (Yoshikawa et al. 2005).

Using a semantic and episodic task of AMR (Kopelman, et al. 1989), Viskontas et al. (2000) found that patients with either right of left Medial Temporal Lobe (MTL) damage had a poorer memory for autobiographical events than controls. Noulhiane et al. 2006, using the TEMPau task in MTL resected epileptic patients compared to controls observed a deficiency in autonoetic consciousness of AMR after MTL resection. MTL was correlated to autonoetic consciousness of AMR. In our study we further observed a specific correlation of the left posterior hippocampus with autonoetic consciousness of AMR in controls, but a negative correlation in remitted breast cancer patients.

The TEMPau task is a controlled task, thus breast cancer patients and control subject were asked to give the same number of negative events. The amount of accessible negative events could be higher in remitted breast cancer patients. Experiencing breast cancer and its treatment seem to reverse the link between the left posterior hippocampus volume and the autonoetic consciousness associated with AMR. Everything happens as if the link between left posterior hippocampus and the amount of stressful events retrieved with autonoetic consciousness followed, as Selye's mecanism of fatigue to stress (1936), a bimodal curve (see Annexe, Figure 2).

Even if no patient took any antidepressant drug and never had any major depression, their depression score was higher than controls' (MADRS: $t=2.283$; $p=0.03$). We thus added a correlation analysis between the depression score and the posterior part of left hippocampus to observe the potential link between the two, but we found no significant correlation (Pearson correlation=-0.046; $p=0.864$).

Conclusion

Breast cancer has cerebral and cognitive long term impact. On the one hand, ROI analyses showed significant differences between remitted breast cancer patients and control subjects on the posterior hippocampi. On the other hand, episodic AMR assessment showed a significant difference in autonoetic consciousness of patients. Thus remitted breast cancer patients had both a smaller left posterior hippocampus, and less access to autonoetic consciousness of memories. Interestingly autonoetic consciousness associated with negative memories was negatively correlated with the posterior part of the left hippocampus only for patients. Everything happens as if breast cancer and its treatment changed hippocampus link to autonoetic consciousness.

Appendix

Table 1:

VBM-DARTEL analyses with p=0.002 uncorrected.

Among them the posterior hippocampus and the medial prefrontal cortex.

Region (Broadmann Area)	Extent	Z(T)	x	y	z
Parahippocampal gyrus	19	3.13 (3.42)	21	-30	-14
Medial Frontal gyrus (BA10)	21	3.33 (3.67)	4	54	1
Putamen, Sub-lobar extra-nuclear	247	4.79 (5.86)	-30	9	-7
Transverse Temporal gyrus	16	3.14 (3.43)	51	-18	12
Pons	73	3.73 (4.21)	3	-17	-27

Figure 1

VBM-DARTEL analyses with p=0.002 uncorrected.

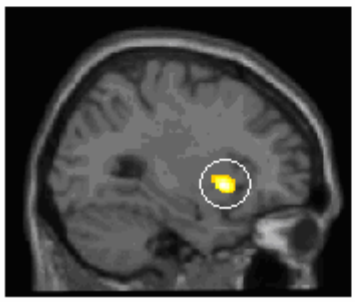
Among them the posterior hippocampus and the medial prefrontal cortex.

Posterior Hippocampus

K=19 voxels; T=3.42; Z=3.13. P unc <0.002

Ventro-Medial Prefrontal Cortex

K= 21 voxels; T=3.67; Z=3.33. P unc <0.002

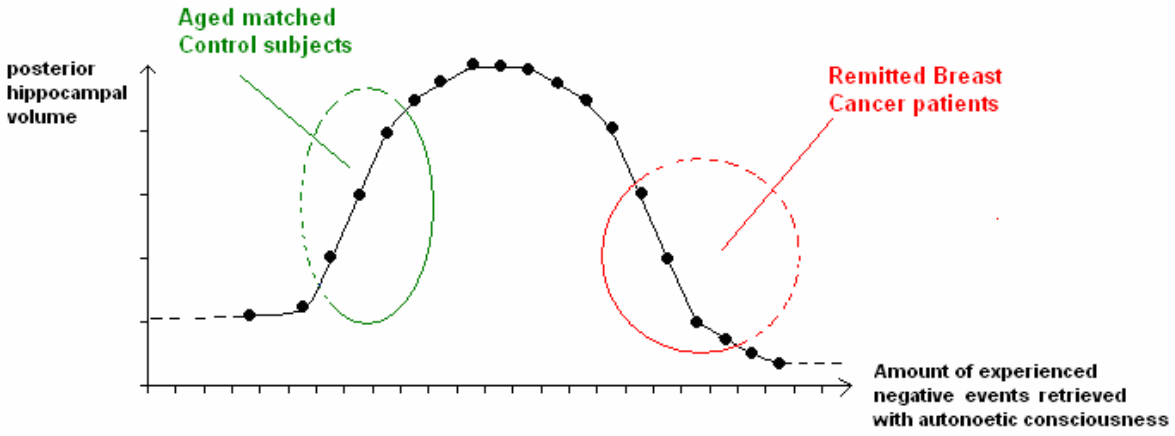


Putamen

K=247 voxels; T=5.86; Z=4.79. P unc <0.002

Figure 2

Speculative representation of bimodal correlational curve between the volume of the posterior part of the hippocampus and the amount of experienced negative events retrieved with autonoetic consciousness.



References

Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-based morphometry--the methods. Neuroimage. 11:805-21.

Ashburner, J. 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. NeuroImage, 38(1), 95-113.

Benjamini Y, Hochberg Y. 2000. On the Adaptive Control of the False Discovery Rate in Multiple Testing with Independent Statistics Journal of Educational and Behavioral Statistics, Vol. 25, No. 1., pp. 60-83.

Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y, Kinkingnéhun S, Lemogne C, Le Bastard G, Lepage M, Garnero L, Colliot O, Fossati P. 2009. Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? Neuroimage. 1;45(1):29-37.

Bergouignan, L, Lemogne C, Foucher A, Longin E, Vistoli D, Allilaire JF, Fossati P. 2008. Field perspective deficit for positive memories characterizes autobiographical memory in euthymic depressed patients. Behaviour Research and Therapy, 46(3), 322-333.

Bicego D, Brown K, Ruddick M, Storey D, Wong C, Harris SR.Effects of exercise on quality of life in women living with breast cancer: a systematic review. Breast J. 2009. 15(1):45-51.

Chupin M, Gérardin E, Cuingnet R, Boutet C, Lemieux L, Lehéricy S, Benali H, Garnero L, Colliot O, 2009. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. Hippocampus, 19(6), 579-587.

Chupin M, Hammers A, Liu RS, Colliot O, Burdett J, Bardinet E, Duncan JS, Garnero L, Lemieux L, 2009. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. NeuroImage, 46(3), 749-761.

Chupin M, Mukuna-Bantumbakulu AR, Hasboun D, Bardinet E, Baillet S, Kinkingnéhun S, Lemieux L, Dubois B, Garnero L. 2007. Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. NeuroImage, 34(3), 996-1019.

Cointepas Y, Mangin JF, Garnero L, Poline JB, Benali H. 2001. BrainVISA: Software platform for visualization and analysis of multi-modality brain data. Neuroimage 13(6):S98, 2001

Conway MA, Pleydell-Pearce CW. 2000. The construction of autobiographical memories in the self-memory system. Psychol Rev. 107(2):261-88

Gardiner J, 2001. Episodic memory and autonoetic consciousness: a first-person approach. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 356(1413), 1351-1361.

Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. 2002. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. Neuroimage. 15(4):870-8.

Hara E, Matsuoka Y, Hakamata Y, Nagamine M, Inagaki M, Imoto S, Murakami K, Kim Y, Uchitomi Y. 2008. Hippocampal and amygdalar volumes in breast cancer survivors with posttraumatic stress disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 20(3):302-8.

Harvey AG, Bryant RA, Dang ST. 1998. Autobiographical memory in acute stress disorder. J Consult Clin Psychol. 66(3):500-6.

Inagaki M, Matsuoka Y, Sugahara Y, Nakano T, Akechi T, Fujimori M, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y. 2004. Hippocampal volume and first major depressive episode after cancer diagnosis in breast cancer survivors. Am J Psychiatry. 161(12):2263-70.

Kopelman MD, Wilson BA, Baddeley AD. 1989. The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. J Clin Exp Neuropsychol. 11(5):724-44.

Lemogne C, Piolino P, Friszer S, Claret A, Girault N, Jouvent R, Allilaire JF, Fossati P. 2006. Episodic autobiographical memory in depression: Specificity, autonoetic consciousness, and self-perspective. Conscious Cogn. 15(2):258-68.

Lemogne C, Piolino P, Friszer S, Claret A, Girault N, Jouvent R, Allilaire JF, Fossati P. Conscious Cogn. 2006. Episodic autobiographical memory in depression: Specificity, autonoetic consciousness, and self-perspective. 15(2):258-68.

Libby LK, Eibach RP, Gilovich T. 2005. Here's looking at me: the effect of memory perspective on assessments of personal change. J Pers Soc Psychol. 88(1):50-62.

Libby LK, Eibach RP. 2002. Looking back in time: self-concept change affects visual perspective in autobiographical memory. J Pers Soc Psychol. 82(2):167-79.

McNally RJ, Lasko NB, Macklin ML, Pitman RK, 1995. Autobiographical memory disturbance in combat-related posttraumatic stress disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 33(6), 619-630.

Moradi AR, Herlihy J, Yasseri G, Shahraray M, Turner S, Dalgleish T. 2008. Specificity of episodic and semantic aspects of autobiographical memory in relation to symptoms of posttraumatic stress disorder (PTSD). Acta Psychol (Amst). 127(3):645-53.

Naaman SC, Radwan K, Fergusson D, Johnson S. 2009. Status of psychological trials in breast cancer patients: a report of three meta-analyses. Psychiatry. 72(1):50-69.

Nakano T, Wenner M, Inagaki M, Kugaya A, Akechi T, Matsuoka Y, Sugahara Y, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y. Relationship between distressing cancer-related recollections and hippocampal volume in cancer survivors. Am J Psychiatry. 2002 Dec;159(12):2087-93.

Nilsson-Ihrfelt E, Fjällskog ML, Liss A, Jakobsson O, Blomqvist C, Andersson G. Autobiographical memories in patients treated for breast cancer. J Psychosom Res. 2004 Oct;57(4):363-6.

Noulhiane M, Piolino P, Hasboun D, Clemenceau S, Baulac M, Samson S. 2007. Autobiographical memory after temporal lobe resection: neuropsychological and MRI volumetric findings. Brain: A Journal of Neurology, 130(Pt 12), 3184-3199.

Piolino P, Desgranges B, Belliard S, Matuszewski V, Lalevée C, De la Sayette V, Eustache F. 2003. Autobiographical memory and autonoetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases.Brain. 126(Pt 10):2203-19.

Piolino P, Hisland M, Ruffeveille I, Matuszewski V, Jambaqué I, Eustache F. 2007. Do school-age children remember or know the personal past? Consciousness and Cognition, 16(1), 84-101.

Pockaj BA, Degnim AC, Boughey JC, Gray RJ, McLaughlin SA, Dueck AC, Perez EA, Halyard MY, Frost MH, Cheville AL, Sloan JA. 2009. Quality of life after breast cancer surgery: What have we learned and where should we go next? J Surg Oncol. 99(7):447-55.

Selye H. 1936. A syndrome produced by various noxious agents. Nature.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.

Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. 1992.The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. Arch Gen Psychiatry. 49(8):624-9.

van't Spijker A, Trijsburg RW, Duivenvoorden HJ. 1997. Psychological sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. Psychosom Med. 59(3):280-93.

Vinokur AD, Threatt BA, Vinokur-Kaplan D, Satariano WA.1990. The process of recovery from breast cancer for younger and older patients. Changes during the first year. Cancer. 65(5):1242-54.

Viskontas IV, McAndrews MP, Moscovitch M. 2000. LinksRemote episodic memory deficits in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. J Neurosci. 1;20(15):5853-7.

Williams JM, Barnhofer T, Crane C, Herman D, Raes F, Watkins E, Dalgleish T. Autobiographical memory specificity and emotional disorder. Psychol Bull. 2007 Jan;133(1):122-48.

Williams JM, Broadbent K. Autobiographical memory in suicide attempters. J Abnorm Psychol. 1986 May;95(2):144-9.

3.2.1.5 Discussion

Cette étude préliminaire montre un impact cognitif (déficit de rappel épisodique en MA) et un impact cérébral (volume de la partie postérieure de l'hippocampique) du cancer du sein en dehors de toute comorbidité psychiatrique. Les effets cognitifs et cérébraux du cancer du sein sont sensiblement similaires aux effets observés dans la dépression ou le PTSD. Cependant nous n'avons pas observé de déficit de point de vue Acteur associé au souvenir chez les patientes. Ainsi, le point de vue se dissocierait, ici aussi, du reste du REMA.

Les liens entre la conscience autonoétique du rappel épisodique en MA et la partie postérieure de l'hippocampe gauche chez les patientes en rémission du cancer du sein, suggèrent ainsi un rôle essentiel du stress dans les déficits épisodiques en MA et la morphologie de la partie postérieure de l'hippocampe.

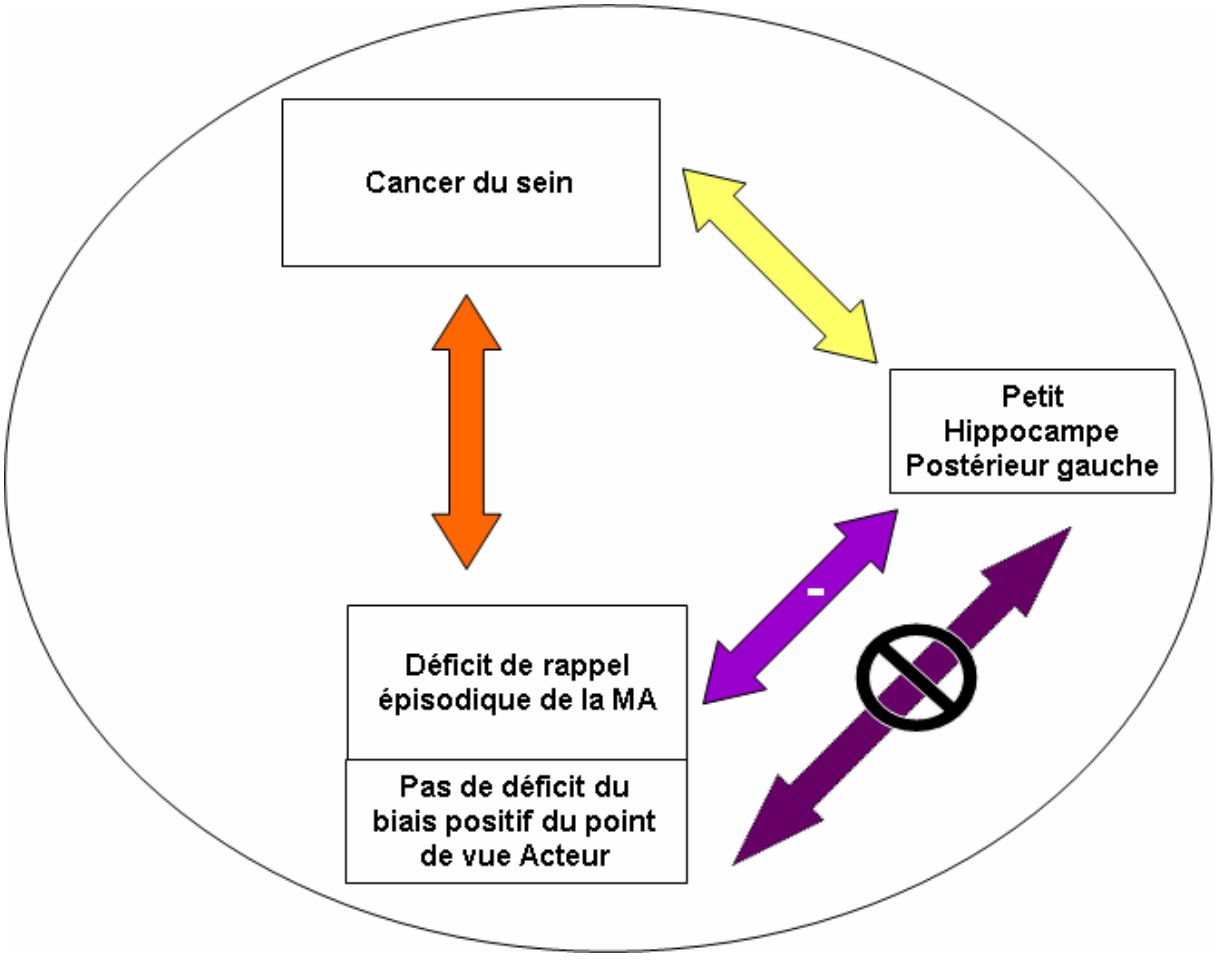


Figure 23 : Modélisation des résultats de nos études sur le point de vue et le REMA chez les patientes en rémission de cancer du sein

Un certain nombre de patientes en rémission de cancer du sein se plaint souvent de difficultés de concentration et de mémoire. Selon Cull et al. (1996), ces troubles cognitifs seraient corrélés au niveau de fatigue, d'anxiété et de dépression des patientes (Cull et al.

1996). La dépression complique fréquemment, mais non systématiquement, le cours évolutif des pathologies cancéreuses, le manque d'espoir est d'ailleurs négativement corrélé avec la durée de survie (Greer et al. 1990). Dans ce travail nous n'avions pas de patientes avec une histoire de dépression majeure suite au cancer du sein, mais nous observons tout de même un trouble cognitif bien spécifique au niveau de la conscience autonoétique associé au REMA.

Kangas et al. (2005) ont étudié le PTSD et la surgénéralisation chez des patients ayant reçu le diagnostic d'un cancer non-cérébral. L'objectif de cette étude longitudinale était d'analyser les facteurs prédisposant à l'arrivée d'un stress post traumatique chez les patients cancéreux (Kangas et al. 2005). Bien que la surgénéralisation soit supérieure chez les sujets ayant un trouble de type 'stress aigu' dans la première partie de l'étude, elle n'était pas prédictive de la survenue du syndrome de stress post traumatique lors de la seconde partie (Kangas et al. 2005). L'année qui suit l'intervention chirurgicale chez une patiente ayant un cancer du sein, est une année où les patientes connaissent un niveau de stress élevé lié au cancer. Antoni et al. ont effectué une intervention cognitivo-comportementale de la gestion du stress de dix semaines qui incluait la réduction de l'anxiété (entraînement à la relaxation), restructuration cognitive, et entraînement à des échelle de coping sur 199 femmes récemment traitées pour un cancer du sein de stade 0-III. Elles étaient ensuite suivies durant un an après le recrutement. L'intervention cognitivo-comportementale aurait réduit les pensées intrusives rapportées par les patientes, les évaluations d'anxiété et la détresse émotionnelle. Les effets bénéfiques étaient maintenus bien après la chimiothérapie adjuvante (Antoni et al. 2006).

Selon Nakano (2002), les patientes ayant des souvenirs intrusifs récurrents suite à l'expérience d'un cancer du sein en rémission présentent un hippocampe gauche significativement plus petit que les patientes sans souvenir intrusif récurrent (Nakano et al. 2002). Matsuoka (2002) a de plus montré une corrélation entre la taille de l'amygdale, région adjacente à l'hippocampe et la présence de souvenirs intrusifs chez des patientes atteintes de cancer du sein. Les patientes avec des souvenirs intrusifs liés au thème de la maladie avaient la région amygdalienne plus petite que les patientes sans souvenirs intrusifs (Matsuoka et al. 2002). Nous avions ici évalué des souvenirs intrusifs (IES-I). Les patientes en rémission de cancer de sein avaient significativement plus de souvenirs intrusifs que les sujets contrôles (sur 11 patientes et 19 contrôles qui ont rempli les autoévaluations, met les degrés de liberté $t=1.154$; $p=0.031$). Cependant, nous n'avons observé aucune corrélation du volume de la partie postérieure de l'hippocampe (et de la conscience autonoétique associé au REMA) avec le score d'intrusion chez nos patientes. Etant donné le faible nombre de patientes qui ont répondu à

l'autoévaluation des souvenirs intrusifs nous ne pouvons tirer de conclusion de ces résultats négatifs.

Brewin et al. (1998) ont étudié la survenue de souvenirs intrusifs chez 65 patients déprimés (dont 28 en dépression majeure et 37 en dépression mineure) en rémission de cancer non cérébral, et 65 sujets contrôles en rémission de cancer non cérébral sans dépression associée. La population étudiée par Brewin était en majorité (57 %) composée de patientes avec un cancer du sein (Brewin et al. 1998). Les patients ont identifié et décrit tous les souvenirs intrusifs spontanés concernant les événements de vie, tels que le deuil et la maladie, survenus la semaine précédant le test. Les souvenirs intrusifs se sont avérés être plus présents chez les patients ayant eu une dépression suite à la survenue du cancer non cérébral que chez les patients dont la survenue du cancer n'a pas déclenché de dépression. Le lien entre souvenir intrusif et dépression était aussi validé par des données rétrospectives. Ces données indiquaient que la majorité des patients associaient la survenue de la dépression avec le début et/ou l'exacerbation des intrusions.

Ainsi, nous pouvons supposer que l'impact du stress aigu que nous avons vu dans notre étude pourrait être accentué par la répétition mentale des événements liés à la maladie via les souvenirs intrusifs.

Par ailleurs, chacun des traitements du cancer pourraient avoir des effets secondaires. Ainsi, les fonctions exécutives seraient diminuées chez les patientes atteintes de cancer du sein lors du traitement de chimiothérapie mais aussi lors du traitement par hormonothérapie (Stewart et al. 2008; Eberling et al. 2004). L'impact sur les fonctions exécutives persisterait de un à cinq ans après la fin du traitement (Wefel et al. 2004; Ahles & Saykin 2002; Wefel et al. 2008). De plus, selon une étude longitudinale, le temps de traitement de l'information et la mémoire verbale sont significativement plus bas chez les patientes avec Tamoxifène (Collins et al. 2009). Les traitements hormonaux tendent à induire une ménopause précoce chez les patientes. La ménopause serait associée à des troubles mnésiques. En effet, différentes études relatent un effet des œstrogènes sur les performances de mémoire spatiale et verbale (Hampson et al. 1990, Berman et al. 1997). La ménopause est également associée à un plus petit volume hippocampique (Lord et al. 2008). Au cours du cycle menstruel de la femme préménopausée, le volume hippocampique fluctue, le maximum est atteint en même temps que le pic d'œstrogène (Protopopescu, 2008). Nous n'excluons donc pas l'influence de ces effets secondaires sur les résultats de notre étude.

3.2.1.6 Conclusion

Tout se passe comme si le cancer du sein en dehors de toute complication psychiatriquel provoquait un déficit épisodiques en MA et des modifications morphologiques de la partie postérieure de l'hippocampe sans affecter le point de vue associé au rappel mnésique.

4. Discussion générale

4.1 Résumé général

L'objectif de ce travail de thèse était de mieux comprendre le REMA et le point de vue associé : leurs bases neurales, leurs implications dans la dépression et les pathologies liées au stress comme le cancer du sein.

Notre revue de la littérature nous a permis de définir le REMA et de dégager un certain nombre de contraintes méthodologiques dépendant de cette définition. Nous avons défini le REMA comme l'ensemble des processus qui permettent de remonter dans le temps par l'accès contrôlé au dernier niveau du système de la mémoire du self. Il crée ainsi un rappel d'un événement spécifique avec des détails phénoménologiques du contexte d'encodage, une conscience autonoétique et une visualisation de la scène en point de vue Acteur. Le TEMPau permet d'évaluer les processus du REMA selon cette définition. Grâce à cette évaluation, nous avons montré le rôle majeur du point de vue associé au REMA dans les déficits mnésiques de la dépression. Nous avons, par ailleurs, mis en exergue l'importance de la partie postérieure de l'hippocampe dans cette affection. Cette région est plus petite chez le patient déprimé en phase aigüe que chez les sujets contrôles. Bien que cette structure hippocampique soit nécessaire pour le REMA, un vaste réseau cérébral incluant notamment le précunéus et de CPF ventro-médian jouent également un rôle essentiel. Dans notre étude 3, nous avons montré que le précunéus et le CPF ventro-médian étaient particulièrement actifs lors du rappel autobiographique en point de vue Acteur et Spectateur. Le point de vue Acteur montre une connectivité du précunéus et du CPF ventro-médian plus importante que le point de vue Spectateur. Selon notre étude sur une population de patientes en rémission de cancer du sein, la partie postérieure de l'hippocampe est associée à la conscience autonoétique du REMA et non au point de vue associé au REMA.

4.1.1 Point de vue et dépression

Le TEMPau modifié est une évaluation de la MA sans contrainte temporelle ou indice de récupération autre que la valence et la période de vie. Il se différencie donc considérablement de l'AMT qui est communément utilisé dans les études de la MA en psychiatrie. Continuer à ne prendre en compte que la spécificité de l'événement rappelé induit un décalage entre les connaissances actuelles sur le mode de fonctionnement de la MA et l'analyse de la MA dans les populations psychiatriques.

La dépression affecte les trois composantes du REMA -incluant le point du vue- en phase aigüe (Lemogne et al. 2006) mais uniquement le point de vue Acteur pour les souvenirs positifs en phase de rémission complète (Bergouignan et al. 2008). Cela confère un rôle essentiel au point de vue dans la physiopathologie des troubles mnésiques de la dépression. Le déficit de point de vue Acteur pour les souvenirs positifs pourrait indiquer que les sujets déprimés sont dans un mode analytique (Watkins 2004) de focalisation sur soi pour les événements où ils estiment avoir changé. De nombreuses études ont souligné ce type de focalisation sur soi dans la dépression (Watkins & Teasdale 2001, Rimes & Watkins 2005). De plus, selon des travaux récents d'imagerie cérébrale (Sheline et al. 2009 ; Lemogne et al. 2009b) les déprimés ont une hyperactivité du CPF médial associée à la focalisation sur soi, région qui est impliquée dans les points de vue Acteur et Spectateur lors du rappel autobiographique (étude 3). Par ailleurs, le point de vue associé au souvenir est intimement lié à la perception des liens entre le self actuel et le self passé (Libby & Eibach 2002). Lors du rappel autobiographique les patients déprimés se focaliseraient essentiellement sur des aspects plus abstraits et généraux d'eux-mêmes particulièrement pour les souvenirs positifs.

Chez les sujets sains, il existe un biais de rappel en point de vue Acteur des souvenirs positifs. Les patients déprimés en évoquant autant de souvenirs positifs que de souvenirs négatifs en point de vue Acteur ne présentent pas ce biais. Ceci pourrait être, pour les patients, à l'origine d'un renforcement d'un sentiment de distance subjective (spatiale et temporelle) entre le self actuel et le self passé. Ainsi, la dépression éloignerait les patients déprimés des aspects positifs d'eux-mêmes. Le point de vue Acteur est également associé à un rappel avec une forte sensation de reviviscence de l'événement, une plus forte imagerie mentale de l'événement et de fortes émotions au rappel (Berntsen & Rubin 2006; Frank & Gilovich 1989). Les troubles du point de vue Acteur pourraient contribuer au déficit d'émotions positives chez les déprimés. Ils pourraient donc représenter un facteur de risque de rechute dépressive. En faveur de cette

interprétation, une étude récente de notre laboratoire (Lemogne et al. 2009b) montre que des sujets avec un risque génétique accru pour la dépression (sujets porteurs de l'allèle 's' du gêne 5-HTTLPR du promoteur du transporteur de la sérotonine) évoquaient davantage des souvenirs positifs en mode Spectateur d'autant plus qu'ils avaient été exposés à des événements de vie stressant récents. Cependant, seule une étude longitudinale nous permettrait d'évaluer précisément le rôle du point de vue et du REMA dans le risque de rechute dépressive.

Nos données sur le point de vue dans la dépression ne contredisent pas le modèle CAR-FA-X proposé par Williams et al (2007). En effet, ce modèle propose trois mécanismes potentiels à l'origine du déficit de spécificité dans le rappel autobiographique de la dépression (1) L'évitement fonctionnel (2) La rumination analytique (3) Le déficit de ressources exécutives. Ce modèle a été élaboré sans tenir compte du point de vue associé au rappel autobiographique. Dans notre travail, nous n'avons pas évalué les liens entre le déficit de point de vue des patients et leurs troubles éxécutifs potentiels. Nous avons cependant constaté qu'un déficit de point de vue est présent alors que les souvenirs sont considérés comme spécifiques (et non surgénéralisés) au sens de Williams. Le problème dysexécutif ne peut donc être à l'origine du déficit mnésique de nos patients.

Cependant, comme indiqué précédemment, le rappel en point de vue Spectateur représente un mode abstrait et analytique de focalisation sur soi. Cette focalisation sur soi est compatible avec la rumination analytique décrite par Williams et al. (2007). Selon Sutins & Robins (2008), le point de vue contribue aux processus d'autoévaluation mis en jeu lors du rappel autobiographique. Deux types d'autoévaluation sont habituellement réalisés (Conway & Pleydell Pearce 2000) : (1) une évaluation de la cohérence, (2) une évaluation de la menace imposée au self par le souvenir. Le modèle CAR-FA-X insiste sur la composante 'menaçante' des souvenirs négatifs, l'évitement fonctionnel permettant au self actuel d'éviter le rappel de souvenirs négatifs douloureux. Le point de vue décrit dans notre travail insisterait davantage sur l'évaluation de la cohérence entre le self actuel et le self passé lors de la mobilisation des souvenirs positifs (Sutins & Robins 2008). Des études chez les sujets anxieux (ex. PTSD) permettraient d'apporter des précisions sur le rôle du point de vue dans l'évitement fonctionnel des souvenirs douloureux et/ou menaçants.

4.1.2 Point de vue, précunéus et CPF ventro-medial

Selon notre définition du REMA, les trois éléments du rappel – la spécificité, la conscience autonoétique, le point de vue Acteur– contribuent au caractère épisodique du rappel en MA (Brewer 1992, Tulving 2001, Crawley & French 2005). Ces trois composantes sont souvent corrélées chez le sujet sain. Les données de notre étude sur la dépression en phase de rémission (étude 1) et les données de notre étude sur le cancer du sein (étude 4) montrent une double dissociation avec une atteinte spécifique du point de vue dans la dépression et une atteinte de la conscience autonoétique sans atteinte du point de vue dans le cancer du sein. Cette dissociation nous a d'ailleurs permis d'étudier spécifiquement les corrélats neuronaux du point de vue associé au REMA. Nous avons pu ainsi souligner le rôle privilégié des structures médianes antérieures et postérieures, en particulier le précunéus et le CPF ventro-médial dans la perspective visuelle adoptée lors du REMA. L'accès à une image mentale visuelle constitue une caractéristique indissociable du rappel en MA (Brewer 1992; Brewer 1996; Johnson et al. 1988). Tout rappel d'événement spécifique évoque une imagerie mentale qui implique un point de vue donné. Ceci permet d'expliquer que les deux points de vue activent, par rapport à la condition contrôle, le réseau habituel de REMA (en particulier le cortex temporo-médian, le précunéus, le CPF médial). L'unique différence entre le point de vue Acteur et le point de vue Spectateur résidait dans la connectivité au sein du réseau de REMA entre le précunéus et le CPF ventro-médial.

Bien que la place du précunéus dans le réseau du REMA ait longtemps été négligée, des études observent des corrélations entre l'activité de cette région et les niveaux de vivacité des souvenirs (LaBar & Cabeza 2006). De nombreux travaux d'imagerie ont également insisté sur le rôle des structures médianes préfrontales ainsi que le précunéus dans les processus liés au self, en particulier dans les processus d'introspection (Fossati et al. 2003, Fossati et al. 2004, Northoff et al. 2006, Cavanna & Trimble 2006). Nous avons interprété l'augmentation de la connectivité précunéus-CPF ventro-médial comme le reflet de l'évaluation des liens et de la cohérence entre le self-actuel et le self-passé. La connectivité mise en jeu lors du point de vue Acteur aurait pour rôle d'évaluer l'exactitude du souvenir pour le self-actuel en accord avec l'interprétation de Moscovitch et al. (2005) sur le rôle du CPF ventro-médial (i.e. 'feeling of rightness'). Les souvenirs en mode Spectateur semblent subjectivement plus distants voire 'inexacts' pour le self-actuel. Des lésions de ce CPF ventro-médiale peuvent d'ailleurs être associées à la présence de confabulations (Nedjam, Dalla Barba & Pillon 2000, Gilboa et al. 2006).

4.1.3 Point de vue, REMA & Hippocampe

Notre étude d'imagerie fonctionnelle n'impliquait pas particulièrement l'hippocampe dans le point de vue associé au REMA. Habituellement, les lésions de l'hippocampe sont marquées par des troubles du REMA (Gilboa et al. 2005 ; Bayley, Hopkins & Squire 2006 ; Noulhiane et al. 2007) qui pourraient inclure un déficit du point de vue Acteur. Plusieurs facteurs expliquent l'absence d'activation hippocampique dans notre étude 3. Premièrement, il est en général recommandé la plus grande prudence dans l'interprétation de l'absence d'activation dans des protocoles d'IRM fonctionnelle. Cette absence d'activation hippocampique peut, en effet, refléter un problème de puissance statistique (taille de l'échantillon, nombre de souvenirs évoqués, modèle adopté dans SPM…). Deuxièmement, le paradigme de production des souvenirs que nous avons choisi ne sollicite pas particulièrement l'hippocampe. En effet, au cours de la phase d'acquisition à l'IRMf, les sujets devaient ré-évoquer des souvenirs à partir d'indices autogénérés plusieurs semaines auparavant. Par ailleurs, les mêmes souvenirs étaient évoqués à plusieurs reprises dans l'IRMf en condition Acteur ou en condition Spectateur. En l'occurrence, dans les études d'IRMf, l'activation de l'hippocampe est souvent associée à la nouveauté. Troisièmement, nous avons contrôlé le niveau de spécificité des souvenirs, niveau qui influence habituellement le degré d'activation de l'hippocampe, en particulier dans sa partie postérieure (Addis et al. 2004a ; Addis et al. 2004b, Viard et al. 2007, Piolino et al. 2008). Lors des contrastes 'Acteur vs. condition contrôle' ou 'Spectateur vs. condition contrôle' la région hippocampique est présente au sein de l'ensemble du réseau du rappel autobiographique, alors qu'il disparait lors du contraste Acteur vs. Spectateur, i.e. lorsque le niveau de spécificité (ex. détails phénomonologiques) des souvenirs est comparable. Enfin, Saint-Jacques et Cabeza (2008) proposent deux phases lors du REMA : une phase de construction puis une phase d'élaboration du souvenir (St. Jacques et al. 2008). Le REMA implique des activités contrôlées mettant en interaction les différents systèmes mnésiques. L'étape de construction correspond à l'étape du processus de recherche de souvenirs en fonction de l'indice proposé. Cette étape est guidée par les connaissances sémantiques et les interactions au sein des systèmes sémantiques et épisodiques. Le souvenir rappelé peut parfois ne pas correspondre à l'indice demandé (ex : rappel d'un souvenir des cinq dernières années alors qu'un souvenir de plus de cinq ans est demandé) ou l'information peut être partiellement fausse. Un processus de vérification (monitoring) détecterait ces erreurs. Le processus de recherche du souvenir serait géré par le CPF latéral droit alors que la détection de l'erreur serait en partie géré par le CPF ventro-médial et le cortex cingulaire antérieur dorsal.

L'hippocampe serait plus actif au moment de la construction du souvenir (Conway et al. 2001). L'hippocampe ferait le lien ('binding') entre les différentes composantes (détails, conscience et point de vue) du souvenir. Lors de la tâche d'IRM fonctionnelle, l'hippocampe pourrait avoir été précocément actif en phase de construction. Les activations auraient été ensuite 'transférées' aux autres parties du réseau en phase d'élaboration (en particulier au précunéus et au CPF ventro-médial chargés de maintenir le point de vue et de remplir les buts du self-exécutif). En effet, dans notre paradigme et lors de notre analyse statistique, nous avons surtout évalué la capacité des sujets à maintenir un point de vue précis après re-construction rapide des souvenirs.

4.2 Perspectives

4.2.1 Partie postérieure de l'hippocampe, REMA et pathologies liés au stress

Les résultats de nos études d'IRM structurales (étude 2 et 4) mettent en évidence un petit volume de la partie postérieure de l'hippocampe dans la dépression aigüe et chez les patientes en rémission de cancer du sein. Chez ces dernières, le volume de la partie potérieure de l'hippocampe était négativement corrélé au nombre de réponse Remember (R) pour les souvenirs négatifs. Il n'y avait pas de lien entre le volume de l'hippocampe et les scores Acteur. Les patientes en rémission de cancer du sein avaient, par ailleurs, un nombre de réponses R inférieur aux témoins pour les souvenirs positifs et négatifs. Plusieurs facteurs pourraient contribuer au trouble de l'hippocampe et du REMA dans le cancer du sein : effets indésirables des chimiothérapies, modulation de l'oestrogène, dépression, PTSD. Nous avions bien pris soin de recruter des patientes cancéreuses qui ne présentaient aucune comorbidité psychiatrique actuelle ou ancienne. Nous avons privilégié l'interprétation des effets liés au stress de la maladie et de sa gestion, en indiquant un rôle potentiel des souvenirs intrusifs (Hara et al. 2008). Ce type de souvenirs intrusifs (essentiellement à contenu négatif) est également présent dans la dépression (Patel et al. 2007; Reynolds & Brewin 1999) et par définition dans le PTSD.

Dans notre travail de thèse, nous n'avons pas de données sur les liens entre le volume de l'hippocampe dans la dépression et les corrélations avec les déficits de REMA. Compte tenu de la similitude des anomalies anatomiques observées dans l'étude 2 et 4, nous faisons l'hypothèse que le volume de la partie postérieure de l'hippocampe dans la dépression serait associé au déficit de conscience autonoétique -et de spécificité- du REMA des patients

déprimés en phase aigüe (voir également Gilboa et al, 2005). Ceci doit cependant être vérifié dans une population de déprimés avec une mesure conjointe du REMA et du volume de la patie postérieure de l'hippocampe. Nos résultats sur la morphologie de la partie postérieure de l'hippocampe dans la dépression et dans le cancer du sein ne sont pas en contradiction avec les données de l'étude 1 et le rôle du précunéus et du CPF ventro-médial dans le point de vue (étude 3). En effet, les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle et structurale ont impliqué un vaste réseau cortico-limbique incluant l'hippocampe dans la dépression (Mayberg et al. 2003). Parmi ce réseau cortico-limbique le CPF médial et le précunéus ont un rôle physiopathologique important, en particulier dans la génèse des troubles de l'expérience émotionnelle et de la focalisation sur soi du déprimé (voir Fossati et al. 2003 ; Mayberg et al. 2003 Lemogne et al. 2009b). L'origine des anomalies hippocampiques dans la dépression n'est pas clairement définie. Des facteurs neurotoxiques (ex. glutamatergiques) avec une attention particulière sur le rôle des corticostéroïdes sont communément privilégiés. De nombreuses perturbations de l'axe Hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et de la régulation des corticostéroïdes ont été décrites dans la dépression (Bartolomucci & Leopardi 2009) avec une hyper ou une hypo-activation de l'axe HHS. Les modifications de volume de l'hippocampe ne touchent pas l'ensemble des patients déprimés. Elles ne correspondraient donc pas à une signature neurale obligatoire de la dépression. Le rôle de facteurs environnementaux, génétiques, les traitements et la forme clinique de la dépression pourrait influencer ce volume de l'hippocampe.

Une exposition répétée aux corticoïdes peut provoquer une réduction du volume hippocampique (Brown et al. 2004). Une simple dose de corticoïdes peut également induire des déficits de MA (Buss et al. 2004) et affecter les processus de mémoire épisodique associés à l'hippocampe (De quervain et al. 2003). Nous faisons l'hypothèse que les modifications hippocampiques seraient associées dans un sous-type particulier de dépression qui, sur le plan cognitif, auraient des déficits de spécificité et de conscience autonoétique du REMA et sur le plan neurobiologigue à des perburbations de l'axe HHS.

Les résultats de notre étude 4 suggèrent que des éléments transnosologiques communs à la dépression, au cancer du sein et aux autres troubles émotionnels liés au stress, donc à l'axe HHS et aux corticostéroïdes (ex. troubles de personnalité de type borderline) affecteraient la partie postérieure de l'hippocampe et la composante liée à la conscience autonoétique -et probablement la spécificité- du REMA. Les déficits de coscience autonoétique et de spécificité du REMA seraient alors plus marqués pour les souvenirs négatifs en accord avec le modèle de l'évitement fonctionnel du CAR-FA-X. Alors que les déficits du point de vue du REMA seraient liées aux structures médianes antérieures et postérieures et toucheraient principalement

les souvenirs positifs (voir Bergouignan et al. 2008 ; Lemogne et al. 2006 ; Kuyken et al. 2006).

Des travaux d'évaluation du REMA dans diverses populations devront confirmer cette hypothèse. De même une étude de patients avec des lésions de la partie potérieure de l'hippocampe et des patients avec des amnésies visuelles et lésions du précunéus permettront de vérifier s'il est légitime de dissocier le niveau de détails du point de vue dans les différentes composantes du REMA.

4.2.2 Point de vue, MNESIS et SMS

Dans le modèle MNESIS, Eustache et al. (2008) spécifient les relations entre les différents systèmes mnésiques du SPI de Tulving (Tulving 2001) et incluent les données récentes sur le buffer épisodique de Baddeley (Baddeley 1981; Baddeley 2000). Ce Modèle souligne le caractère dynamique et reconstructif de la mémoire humaine. Eustache et al (2008) suggèrent deux pistes essentielles de recherche sur les liens entre les structures et les fonctions mnésiques : l'étude du buffer épisodique et les processus de sémantisation qui formalisent les interactions entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. Volontairement les auteurs du modèle MNESIS mettent de côté la MA du fait de la complexité de sa structure et des informations qu'elles traitent (Eustache et al. 2008).

Eustache et al (2008) définissent les processus de sémantisation comme le reflet des interactions entre système épisodique et système sémantique régies par une évaluation de l'importance des informations pour le self. Le point de vue Spectateur est un rappel abstrait d'une situation puisque la personne n'a pas accès à la vision d'elle-même lors de l'encodage de l'événement donné[2]. La distance subjective spatiale ainsi créée par le point de vue Spectateur contribue à une forme de sémantisation des informations liées au self. Du fait de la place du point de vue dans l'évaluation de la cohérence entre le self actuel et le self passé, nous proposons que les processus d'imagerie visuelle lors du REMA soient considérés comme essentiels à l'étude de ces processus de sémantisation. La distance temporelle transforme le rapport Acteur-Spectateur du rappel. Les souvenirs anciens sont plus souvent évoqués en mode Spectateur. Dans le même temps, la distance temporelle transforme le rapport entre la nature épisodique et sémantique des informations. En effet, comme le propose Neisser (1986) les souvenirs tendent à se sémantiser avec le temps (Neisser 1986). Le processus de sémantisation

[2] Il faut cependant noter que dans certaines situations extrêmes et traumatiques (ex. agression sexuelle, torture) un événement prolongé peut parfois être encodé avec un point de vue Spectateur

des souvenirs augmente ainsi avec l'âge des souvenirs et l'âge des sujets (Piolino et al. 2006) et il devient de plus en plus difficile d'accéder aux circonstances particulières d'un souvenir lointain. Cela est dû, entre autres, à la répétition d'événements similaires ou liés au cours du temps. La répétition façonne la représentation d'un événement générique qui contient la trace mnésique de chaque événement et la trace mnésique de l'association des événements rassemblant les caractéristiques communes. Ce phénomène détermine une transition de la mémoire épisodique vers la mémoire sémantique par un processus d'abstraction auquel contribuerait le jeu du point de vue Acteur-Spectateur (Neisser 1986; Cermak 1984; Kolodner 1983b; Kolodner 1983a; Barclay & Wellman 1986).

Ainsi, pour une grande part, la mémoire sémantique personnelle serait issue d'un processus d'abstraction à partir de souvenirs autobiographiques épisodiques (Linton 1986; Conway & Pleydell-Pearce 2000; Cermak 1984) et le point de vue serait une étape de ce processus d'abstraction.

Selon Conway (Conway et al. 2004) la MA est le système de mémoire du self (Self Memory System : SMS). Au-delà d'une organisation classique entre différents niveaux de représentation allant des informations les plus générales aux plus spécifiques et contextualisées, Conway conçoit également le fonctionnement du SMS dans une perspective constructiviste. Les souvenirs seraient sans cesse reconstruits de façon dynamique à partir de représentations de niveau croissant de spécificité. Les processus d'encodage et de rappel sont guidés par le self éxécutif. Le self éxécutif pourrait-être assimilé au sein du SMS au buffer épisodique du MNESIS. Ce self éxécutif coordonne les interactions entre les différents niveaux de représentations du SMS (périodes de vie, événements généraux et détails spécifiques) mais il a également pour fonction de contrôler les processus 'd'autoévaluation' inhérents à tout rappel autobiographique. Comme précité, deux types d'autoévaluation sont décrites : (1) l'évaluation de la menace, (2) l'évaluation de la cohérence imposée au self. Ces processus d'autoévaluations et le produit de leurs actions agiraient comme forces directrices au moment de l'encodage de l'événement, en rappel post-encodage, et lors du ré-encodage. Ils modulent, sous le contrôle du self-exécutif, l'accessibilité des souvenirs constitutifs de la base de données du self et leurs contenus. D'autres types d'autoévaluation peuvent également intervenir (comme par exemple l'évaluation de l'importance personnelle - fondateur de l'identité - d'un événement).

En conclusion, dans ce travail nous avons insisté sur le rôle particulier du point de vue au sein du SMS. Nous avons montré qu'il pouvait être affecté ou préservé spécifiquement selon le type de pathologie émotionnelle et/ou trouble lié au stress. Nous avons également montré que la mise en jeu du point de vue lors du rappel mnésique définissait des relations particulières au sein du réseau (connectivité précunéus et CPF ventro-médial) liées au REMA. Le point de vue Acteur ou Spectateur pourrait représenter l'équivalent du calepin visuo-spatial du self-exécutif. Le point de vue pourrait alors permettre d'étudier le rôle des processus d'imagerie visuelle et du self-exécutif dans le SMS.

Références

Addis DR, Moscovitch M, Crawley AP, McAndrews MP. 2004a. Qualities of autobiographical memory modulate hippocampal activation during retrieval: preliminary findings of an fMRI study. *Brain Cogn*, 54(2):145-7.

Addis DR, Moscovitch M, Crawley AP, McAndrews MP. 2004b. Recollective qualities modulate hippocampal activation during autobiographical memory retrieval. *Hippocampus*, 14(6), 752-762.

Ahles T & Saykin A. 2002. Breast cancer chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Clinical Breast Cancer*, 3 Suppl 3, S84-90.

Amaral D, Insausti R & Cowan W. 1987. The entorhinal cortex of the monkey: I. Cytoarchitectonic organization. *The Journal of Comparative Neurology*, 264(3), 326-355.

Andersen P, Raastad M & Storm JF. 1990. Excitatory synaptic integration in hippocampal pyramids and dentate granule cells. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 55, 81-86.

Anisman H, Merali Z & Stead J. 2008. Experiential and genetic contributions to depressive- and anxiety-like disorders: clinical and experimental studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(6), 1185-1206.

Antoni M, Lechner SC, Kazi A, Wimberly SR, Sifre T, Urcuyo KR, Phillips K, Glück S, Carver CS. 2006. How stress management improves quality of life after treatment for breast cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 74(6), 1143-1152.

Arango V. Underwood M & Mann J. 1997. Biologic alterations in the brainstem of suicides. *The Psychiatric Clinics of North America*, 20(3), 581-593.

Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1):805-21.

Ashburner J. 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1), 95-113.

Baddeley A. 1981. The concept of working memory: a view of its current state and probable future development. *Cognition*, 10(1-3), 17-23.

Baddeley A. 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423.

Barclay C & Wellman H. 1986. Accuracies and inaccuracies in autobiographical memories. *Journal of Memory and Language*, 25(1), 93–103.

Bartolomucci A & Leopardi R. 2009. Stress and depression: preclinical research and clinical implications. *PLoS One*, 4(1):e4265.

Bauer M & Frazer A. 1994. Mood disorders. *Biological Bases of Brain Function and Disease*, 301.

Bayley PJ, Hopkins RO, Squire LR.The fate of old memories after medial temporal lobe damage. *J Neurosci*, 2006 Dec 20;26(51):13311-7.

Beck A, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. 1979. *Cognitive therapy of depression*, The Guilford Press.

Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y, Kinkingnéhun S, Lemogne C, Le Bastard G, Lepage M, Garnero, L, Colliot O, Fossati P. 2009. Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? *NeuroImage*, 45(1), 29-37.

Bergouignan L, Lemogne C, Foucher A, Longin E, Vistoli D, Allilaire JF, Fossati P. 2008. Field perspective deficit for positive memories characterizes autobiographical memory in euthymic depressed patients. *Behaviour Research and Therapy*, 46(3), 322-333.

Berman KF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Danaceau MA, Van Horn JD, Esposito G, Ostrem JL, Weinberger DR. 1997. Modulation of cognition-specific cortical activity by gonadal steroids: a positron-emission tomography study in women. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 5;94(16):8836-41.

Berntsen D. 1998. Voluntary and involuntary access to autobiographical memory. *Memory (Hove, England)*, 6(2), 113-141.

Berntsen D & Rubin D. 2006. Emotion and vantage point in autobiographical memory. *Cognition and Emotion*, 20, 1193-1215.

Bonne O, Vythilingam M, Inagaki M, Wood S, Neumeister A, Nugent AC, Snow J, Luckenbaugh DA, Bain EE, Drevets WC, Charney, DS. 2008. Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(7), 1087-1091.

Borrini G, Dall'Ora P, Della Sala S, Marinelli L, Spinnler H. 1989. Autobiographical Memory. Sensitivity to Age and Education of a Standardized Enquiry. *Psychological Medicine*, 19(01), 215-224.

Bremner J, 2002. Neuroimaging studies in post-traumatic stress disorder. *Current Psychiatry Reports*, 4(4), 254-263.

Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS. 1996. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies. *Synapse*, 23(1):28-38.

Bremner JD. 2003. Functional neuroanatomical correlates of traumatic stress revisited 7 years later, this time with data. *Psychopharmacol Bull*, 37(2):6-25.

Brewer W. 1992. Phenomenal experience in laboratory and autobiographical memory tasks. *Theoretical perspectives on autobiographical memory*, 31–51.

Brewer W. 1996. What is recollective memory? *Remembering our past: Studies in autobiographical memory*, 19–66.

Brewin C, Reynolds M & Tata P. 1999. Autobiographical memory processes and the course of depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 108(3), 511-517.

Brewin C, Watson M, McCarthy S, Hyman P, Dayson D. 1998. Intrusive memories and depression in cancer patients. *Behaviour Research and Therapy*, 36(12), 1131-1142.

Brittlebank A, Scott J, Williams JM, Ferrier IN. 1993. Autobiographical memory in depression: state or trait marker? *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 162, 118-121.

Brown ES, J Woolston D, Frol A, Bobadilla L, Khan DA, Hanczyc M, Rush AJ, Fleckenstein J, Babcock E, Cullum CM. 2004. Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biol Psychiatry*, 1;55(5):538-45.

Buss C, Wolf OT, Witt J, Hellhammer DH. 2004. Autobiographic memory impairment following acute cortisol administration. *Psychoneuroendocrinology*, 29(8):1093-6.

Cabeza R & St Jacques P. 2007. Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(5), 219-227.

Caetano S, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. 2004. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Research*, 132(2), 141-147.

Caldecott-Hazzard S, Guze B & Wing M. 1991. Clinical and biochemical aspects of depressive disorders. *Synapse*, 8, 1–85.

Cameron H & Gould E. 1994. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience*, 61(2), 203-209.

Cameron H & McKay R. 2001. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *The Journal of Comparative Neurology*, 435(4), 406-417.

Cameron H & McKay R. 1999. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat Neurosci*, 2(10), 894-897.

Cameron H, Woolley CS, McEwen BS, Gould, E. 1993. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*, 56(2), 337-344.

Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. 2004. Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*, 161(4), 598-607.

Canales J. 2007. Adult neurogenesis and the memories of drug addiction. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(5), 261-270.

Carver C & Scheier M. 1982. Control theory: a useful conceptual framework for personality-social, clinical, and health psychology. *Psychological Bulletin*, 92(1), 111-135.

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.

Cavanna AE, Trimble MR. 2006. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. Brain. Mar;129(Pt 3):564-83.

Cerbone A, Pellicano M & Sadile A. 1993. Evidence for and against the Naples high- and low-excitability rats as genetic model to study hippocampal functions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 17(3), 295-303.

Cermak L. 1984. The episodic-semantic distinction in amnesia. *Neuropsychology of memory*, 55–62.

Chiba A, Kesner R & Reynolds AM. 1994. Memory for spatial location as a function of temporal lag in rats: role of hippocampus and medial prefrontal cortex. *Behavioral and Neural Biology*, 61(2), 123-131.

Christensen H, Griffiths K, Mackinnon A, Jacomb P. 1997. A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 3(6), 631-651.

Chupin M, Gérardin E, Cuingnet R, Boutet C, Lemieux L, Lehéricy S, Benali H, Garnero L, Colliot O. 2009. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*, 19(6), 579-587.

Chupin M, Hammers A, Liu RS, Colliot O, Burdett J, Bardinet E, Duncan JS, Garnero L, Lemieux L. 2009. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. *NeuroImage*, 46(3), 749-761.

Chupin M, Mukuna-Bantumbakulu AR, Hasboun D, Bardinet E, Baillet S, Kinkingnéhun S, Lemieux L, Dubois B, Garnero L. 2007. Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 34(3), 996-1019.

Coles M, Turk CL, Heimberg RG, Fresco DM. 2001. Effects of varying levels of anxiety within social situations: relationship to memory perspective and attributions in social phobia. *Behaviour Research and Therapy*, 39(6), 651-665.

Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. 2009. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-Oncology*, 18(2), 134-143.

Cointepas Y, Mangin JF, Garnero L, Poline JB and Benali H. 2001. BrainVISA: Software platform for visualization and analysis of multi-modality brain data. *NeuroImage,* 13(6):S98.

Conway MA. 2003. Commentary: cognitive-affective mechanisms and processes in autobiographical memory. *Memory (Hove, England)*, 11(2), 217-224.

Conway MA & Fthenaki A. 2003. Disruption of inhibitory control of memory following lesions to the frontal and temporal lobes. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 39(4-5), 667-686.

Conway MA, Meares K & Standart S. 2004. Images and goals. *Memory (Hove, England)*, 12(4), 525-531.

Conway MA & Pleydell-Pearce C. 2000. The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review*, 107(2), 261-288.

Conway MA, Pleydell-Pearce C & Whitecross S. 2001. The Neuroanatomy of Autobiographical Memory: A Slow Cortical Potential Study of Autobiographical Memory Retrieval. *Journal of Memory and Language*, 45(3), 493-524.

Craik M. 1999. In search of the self. A PET study. *Psychol. Sci.*, 10, 26–34.

Crane C, Barnhofer T, Visser C, Nightingale H, Williams JM. 2007. The effects of analytical and experiential rumination on autobiographical memory specificity in individuals with a history of major depression. *Behaviour Research and Therapy*, 45(12), 3077-3087.

Crawley S & French C. 2005. Field and observer viewpoint in remember-know memories of personal childhood events. *Memory (Hove, England)*, 13(7), 673-681.

Crovitz H & Schiffman H. 1974. Frequency of episodic memories as a function of their age. *Bulletin of Psychonomic Society*, 517-518.

Cull A, Hay C, Love SB, Mackie M, Smets E, Stewart M. 1996. What do cancer patients mean when they complain of concentration and memory problems? *British Journal of Cancer*, 74(10), 1674-1679.

Dalgleish T, Williams JM, Golden AM, Perkins N, Barrett LF, Barnard PJ, Yeung CA, Murphy V, Elward R, Tchanturia K, Watkins E. 2007. Reduced specificity of autobiographical memory and depression: the role of executive control. *Journal of Experimental Psychology. General*, 136(1), 23-42.

Damadian R, Goldsmith M & Minkoff L. NMR in cancer XVI: FONAR image of the live human body, *Physiol Chem Physics* **9** (1977), pp. 97–100.

Danion J, Cuervo C, Piolino P, Huron C, Riutort M, Peretti CS, Eustache F, 2005. Conscious recollection in autobiographical memory: an investigation in schizophrenia. *Consciousness and Cognition*, 14(3), 535-547.

Danion, J, Huron C, Vidailhet P, Berna F. 2007. Functional mechanisms of episodic memory impairment in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 52(11), 693-701.

D'Argembeau A & Van der Linden M. 2008. Remembering pride and shame: self-enhancement and the phenomenology of autobiographical memory. *Memory (Hove, England)*, 16(5), 538-547.

Dedovic K, Rexroth M, Wolff E, Duchesne A, Scherling C, Beaudry T, Lue SD, Lord C, Engert V. Pruessner, JC., 2009. Neural correlates of processing stressful information: An event-related fMRI study. *Brain Research*.

de Quervain DJ, Henke K, Aerni A, Treyer V, McGaugh JL, Berthold T, Nitsch RM, Buck A, Roozendaal B, Hock C. 2003. Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *Eur J Neurosci,* 17(6):1296-302.

Derijk R, van Leeuwen N, Klok MD, Zitman FG. 2008. Corticosteroid receptor-gene variants: modulators of the stress-response and implications for mental health. *European Journal of Pharmacology*, 585(2-3), 492-501.

Du F, Williamson J, Bertram E, Lothman E, Okuno E, Schwarcz R. 1993. Kynurenine pathway enzymes in a rat model of chronic epilepsy: immunohistochemical study of activated glial cells. *Neuroscience*, 55(4), 975-989.

Duman R. 2002. Structural alterations in depression: cellular mechanisms underlying pathology and treatment of mood disorders. *CNS Spectrums*, 7(2), 140-142, 144-147.

Dupret D, Fabre, A, Döbrössy MD, Panatier A, Rodríguez JJ, Lamarque S, Lemaire V, Oliet SH, Piazza PV, Abrous DN. 2007. Spatial learning depends on both the addition and removal of new hippocampal neurons. *PLoS Biology*, 5(8), e214.

Duvernoy H. 2005. *The human hippocampus*, Springer.

Duvernoy HM, Delon S, Vannson JL. 1981. Cortical blood vessels of the human brain. *Brain Res Bull.* 7(5):519-79.

Eberling J & Wu C. Tong-Turnbeaugh, R., Jagust, WJ., 2004. Estrogen- and tamoxifen-associated effects on brain structure and function. *NeuroImage*, 21(1), 364-371.

Eibach R, Libby L & Gilovich T. 2003. When change in the self is mistaken for change in the world. *Journal of Personality and Social Psychology*, 84(5), 917-931.

Eisch A. 2002. Adult neurogenesis: implications for psychiatry. *Progress in Brain Research*, 138, 315-342.

Eisch A, Barrot M, Schad CA, Self DW, Nestler EJ. 2000. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(13), 7579-7584.

Eustache F & Desgranges B. 2008. MNESIS: towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychology Review*, 18(1), 53-69.

Fitzgerald J. 1996. Intersecting meanings of reminiscence in adult development and ageing. *Cambridge University Press*.

Fletcher P, Frith CD, Baker SC, Shallice T, Frackowiak RS, Dolan RJ. 1995. The mind's eye--precuneus activation in memory-related imagery. *NeuroImage*, 2(3), 195-200.

Floresco SB, Blaha CD, Yang CR, Phillips AG. 2001. Modulation of hippocampal and amygdalar-evoked activity of nucleus accumbens neurons by dopamine: cellular mechanisms of input selection. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(8), 2851-2860.

Fossati P, Coyette F, Ergis AM, Allilaire JF. 2002. Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *Journal of Affective Disorders*, 68(2-3), 261-271.

Fossati P, Hevenor SJ, Graham SJ, Grady C, Keightley ML, Craik F, Mayberg H. 2003. In search of the emotional self: an FMRI study using positive and negative emotional words. *The American Journal of Psychiatry*, 160(11), 1938-1945.

Fossati P, Hevenor SJ, Lepage M, Graham SJ, Grady C, Keightley ML, Craik F, Mayberg H. 2004. Distributed self in episodic memory: neural correlates of successful retrieval of self-encoded positive and negative personality traits. *NeuroImage*, 22(4), 1596-1604.

Fossati P, Le Bastarrd G, Ergis AM, Allilaire JF. 2003. Qualitative analysis of verbal fluency in depression. *Psychiatry Research*, 117(1), 17-24.

Fossati P. Radtchenko A & Boyer P. 2004. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 14 Suppl 5, S503-510.

Francis P, Sims NR, Procter AW, Bowen DM. 1993. Cortical pyramidal neurone loss may cause glutamatergic hypoactivity and cognitive impairment in Alzheimer's disease: investigative and therapeutic perspectives. *Journal of Neurochemistry*, 60(5), 1589-1604.

Frank M & Gilovich T. 1989. Effect of memory perspective on retrospective causal attributions. *Journal of Personality and Social Psychology*, 57(3), 399-403.

Frederickson C, Klitenick MA, Manton WI, Kirkpatrick JB. 1983. Cytoarchitectonic distribution of zinc in the hippocampus of man and the rat. *Brain Research*, 273(2), 335-339.

Freud S. 1899. Screen memories. *Standard edition*, 3, 303–322.

Friston K, Glaser DE, Henson RN, Kiebel S, Phillips C, Ashburner J. 2002. Classical and Bayesian inference in neuroimaging: applications. *NeuroImage*, 16(2), 484-512.

Friston K, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R. 1995. Analysis of fMRI time-series revisited. *NeuroImage*, 2(1), 45-53.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Möller HJ. 2002. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1112-1118.

Gall F. 1810. *Anatomie et physiologie du système nerveux* Paris: Librairie grecque-latine-allemande.

Galton F. 1879. Psychometric experiments. *Brain*, 2(2), 149.

Gardiner J. 2001. Episodic memory and autonoetic consciousness: a first-person approach. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1413), 1351-1361.

Gardiner J, Ramponi C & Richardson-Klavehn A. 1998. Experiences of remembering, knowing, and guessing. *Consciousness and Cognition*, 7(1), 1-26.

Gardini S, Cornoldi C, De Beni R, Venneri A. 2006. Left mediotemporal structures mediate the retrieval of episodic autobiographical mental images. *NeuroImage*, 30(2), 645-655.

Gilboa A. 2004. Autobiographical and episodic memory--one and the same? Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 42(10), 1336-1349.

Gilboa A, Claude A, Stuss DT, Melo B, Miller S, Moscovitch M. 2006. Mechanisms of spontaneous confabulations: a strategic retrieval account. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 6), 1399-1414.

Gilboa A, Ramirez J, Köhler S, Westmacott R, Black SE, Moscovitch M. 2005. Retrieval of autobiographical memory in Alzheimer's disease: Relation to volumes of medial temporal lobe and other structures. *Hippocampus*, 15(4), 535-550.

Gilboa A, Winocur G, Grady CL, Hevenor SJ, Moscovitch M. 2004. Remembering our past: functional neuroanatomy of recollection of recent and very remote personal events. *Cerebral Cortex*, 14(11), 1214-1225.

Goddard L, Dritschel B & Burton A. 1996. Role of autobiographical memory in social problem solving and depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 105(4), 609-616.

Goddard L, Dritschel B & Burton A. 2001. The effects of specific retrieval instruction on social problem-solving in depression. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, 40(Pt 3), 297-308.

Goodman E. 1979. *Turning points: How people change, through crisis and commitment.*, New York: Doubleday.

Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. 1999. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neuroscience*, 2(3), 260-265.

Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA, Fuchs E. 1997. Neurogenesis in the Dentate Gyrus of the Adult Tree Shrew Is Regulated by Psychosocial Stress and NMDA Receptor Activation. *J Neurosci*, 17(7), 2492-2498.

Gould E, Vail N, Wagers M, Gross CG. 2001. Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(19), 10910-10917.

Gould T. 2006. Nicotine and hippocampus-dependent learning. *Molecular Neurobiology*, 34(2), 93-107.

Greenberg D, Eacott MJ, Brechin D, Rubin DC. 2005. Visual memory loss and autobiographical amnesia: a case study. *Neuropsychologia*, 43(10), 1493-1502.

Greenberg D & Rubin D. 2003. The neuropsychology of autobiographical memory. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 39(4-5), 687-728.

Greer S, Morris T, Pettingale KW, Haybittle JL. 1990. Psychological response to breast cancer and 15-year outcome. *Lancet*, 335(8680), 49-50.

Guillery B, Piolino P, Desgranges B, Eustache F. 2000. [The assessment of episodic memory: theory and practice]. *Thérapie*, 55(4), 445-453.

Hampson E.1990. Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology*, 15(2):97-111.

Hara E, Matsuoka Y, Hakamata Y, Nagamine M, Inagaki M, Imoto S, Murakami K, Kim Y, Uchitomi Y. 2008. Hippocampal and amygdalar volumes in breast cancer survivors with posttraumatic stress disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 20(3):302-8.

Harvey P, Fossati P, Pochon JB, Levy R, Lebastard G, Lehéricy S, Allilaire JF, Dubois B. 2005. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *NeuroImage*, 26(3), 860-869.

Heim C, Newport J, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. 2000. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 284(5), 592-597.

Inagaki M, Matsuoka Y, Sugahara Y, Nakano T, Akechi T, Fujimori M, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y. 2004. Hippocampal volume and first major depressive episode after cancer diagnosis in breast cancer survivors. *The American Journal of Psychiatry*, 161(12), 2263-2270.

Insausti R, Amaral D & Cowan W. 1987. The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *The Journal of Comparative Neurology*, 264(3), 356-395.

Jacobs B, Praag H & Gage F. 2000. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular Psychiatry*, 5(3), 262-269.

James W. 1911. *Memories and studies*, New York, Longmans.

Jang D, Lee SH, Park CW, Lee SY, Kim YB, Cho ZH. 2009. Effects of fluoxetine on the rat brain in the forced swimming test: a [F-18]FDG micro-PET imaging study. *Neuroscience Letters*, 451(1), 60-64.

Jansari A & Parkin A. 1996. Things that go bump in your life: explaining the reminiscence bump in autobiographical memory. *Psychology and Aging*, 11(1), 85-91.

Jelinek L, Randjbar S, Seifert D, Kellner M, Moritz S. 2009. The organization of autobiographical and nonautobiographical memory in posttraumatic stress disorder (PTSD). *Journal of Abnormal Psychology*, 118(2), 288-298.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. 2008. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*, 58(2), 71-96.

Johnson M, Foley MA, Suengas AG, Raye CL. 1988. Phenomenal Characteristics of Memories for Perceived and Imagined Autobiographical Events. *Journal of Experimental Psychology*, 117(4), 371-376.

Kangas M, Henry J & Bryant R. 2005. A prospective study of autobiographical memory and posttraumatic stress disorder following cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73(2), 293-299.

Kaplan M & Bell D. 1984. Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-month-old rodent hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 4(6), 1429-1441.

Kaplan M & Hinds J. 1977. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science (New York, N.Y.)*, 197(4308), 1092-1094.

Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS. 2000. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biological Psychiatry*, 48(8), 778-790.

Kendler K, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ, 1995. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *The American Journal of Psychiatry*, 152(6), 833-842.

Kessler R. 1997. The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology*, 48, 191-214.

Klimek V, Stockmeier C, Overholser J, Meltzer HY, Kalka S, Dilley G, Ordway GA. 1997. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(21), 8451-8458.

Kolodner J. 1983a. Maintaining organization in a dynamic long-term memory. *Cognitive Science: A Multidisciplinary Journal*, 7(4), 243–280.

Kolodner J. 1983b. Reconstructive memory: A computer model. *Cognitive Science: A Multidisciplinary Journal*, 7(4), 281–328.

Kopelman MD, Lasserson D, Kingsley DR, Bello F, Rush C, Stanhope N, Stevens TG, Goodman G, Buckman JR, Heilpern G, Kendall BE, Colchester AC. 2003. Retrograde amnesia and the volume of critical brain structures. *Hippocampus*, 13(8), 879-891.

Kopelman MD, Wilson B & Baddeley A. 1989. The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(5), 724-744.

Kronmüller K, Pantel J, Götz B, Köhler S, Victor D, Mundt C, Magnotta VA, Giesel F, Essig M, Schröder J. 2008. Life events and hippocampal volume in first-episode major depression. *Journal of Affective Disorders*, 110(3), 241-247.

Kuyken W, Howell R & Dalgleish T. 2006. Overgeneral autobiographical memory in depressed adolescents with, versus without, a reported history of trauma. *Journal of Abnormal Psychology*, 115(3), 387-396.

LaBar K & Cabeza R. 2006. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(1), 54-64.

Lace G, Savva GM, Forster G, de Silva R, Brayne C, Matthews FE, Barclay JJ, Dakin L, Ince PG, Wharton SB. 2009. Hippocampal tau pathology is related to neuroanatomical connections: an ageing population-based study. *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 5), 1324-1334.

Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. 2000. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), 11032-11037.

Lemogne C, Bergouignan L, Boni C, Gorwood P, Pélissolo A, Fossati P. 2009a. Genetics and personality affect visual perspective in autobiographical memory. *Conscious Cogn*.

Lemogne C, le Bastard G, Mayberg H, Volle E, Bergouignan L, Lehéricy S, Allilaire JF, Fossati P. 2009b. In search of the depressive self: extended medial prefrontal network during self-referential processing in major depression. *Soc Cogn Affect Neurosci.*

Lemogne C, Piolino P, Friszer S, Claret A, Girault N, Jouvent R, Allilaire JF, Fossati P. 2006. Episodic autobiographical memory in depression: Specificity, autonoetic consciousness, and self-perspective. *Consciousness and Cognition*, 15(2), 258-268.

Lepage M, Habib R & Tulving E. 1998. Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus*, 8(4), 313-322.

Libby L. 2008. A neural signature of the current self. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 3(3), 192-194.

Libby L & Eibach R. 2002. Looking back in time: self-concept change affects visual perspective in autobiographical memory. *Journal of Personality and Social Psychology*, 82(2), 167-179.

Libby L, Eibach R & Gilovich T. 2005. Here's looking at me: the effect of memory perspective on assessments of personal change. *Journal of Personality and Social Psychology*, 88(1), 50-62.

Libby L, Shaeffer EM, Eibach RP, Slemmer JA. 2007. Picture yourself at the polls: visual perspective in mental imagery affects self-perception and behavior. *Psychological Science: A Journal of the American Psychological Society / APS*, 18(3), 199-203.

Linton M. 1975. Memory for real-world events. *In Norman D., Rumelhart D. E. (Eds.), Explorations in cognition (pp. 376-404). San Francisco: W. H. Freeman.*

Linton M. 1986. Ways of searching and the contents of memory. *Cambridge University Press*, Autobiographical memory, 50–67.

Lodge D & Grace A. 2006. The hippocampus modulates dopamine neuron responsivity by regulating the intensity of phasic neuron activation. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(7), 1356-1361.

López J, Akil H & Watson S. 1999. Neural circuits mediating stress. *Biological Psychiatry*, 46(11), 1461-1471.

Lord C, Buss C, Lupien SJ, Pruessner JC. 2008. Hippocampal volumes are larger in postmenopausal women using estrogen therapy compared to past users, never users and men: a possible window of opportunity effect. *Neurobiol Aging*, 29(1):95-101.

Lyons D, Yang C, Mobley BW, Nickerson JT, Schatzberg AF. 2000. Early environmental regulation of glucocorticoid feedback sensitivity in young adult monkeys. *Journal of Neuroendocrinology*, 12(8), 723-728.

Mace J. 2006. Episodic remembering creates access to involuntary conscious memory: demonstrating involuntary recall on a voluntary recall task. *Memory (Hove, England)*, 14(8), 917-924.

Mackinger H, Pachinger MM, Leibetseder MM, Fartacek RR. 2000. Autobiographical memories in women remitted from major depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(2), 331-334.

MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT. 2003. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 4;100(3):1387-92.

MacQueen GM, Yucel K, Taylor VH, Macdonald K, Joffe R. 2008. Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 64(10), 880-883.

Maguire E. 2001. Neuroimaging studies of autobiographical event memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1413), 1441-1451.

Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. 2000. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 20(24), 9104-9110.

Maller J, Daskalakis Z & Fitzgerald P. 2007. Hippocampal volumetrics in depression: The importance of the posterior tail. *Hippocampus*, 17(11), 1023-1027.

Manji H & Chen G. 2000. Post-receptor signaling pathways in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Current Psychiatry Reports*, 2(6), 479-489.

Markowitsch H. 1995. Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? *Brain Research. Brain Research Reviews*, 21(2), 117-127.

Matsuoka Y, Nakano T, Inagaki M, Sugawara Y, Akechi T, Imoto S, Murakami K, Yamawaki S, Uchitomi Y. 2002. Cancer-related intrusive thoughts as an indicator of poor psychological adjustment at 3 or more years after breast surgery: a preliminary study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 76(2), 117-124.

Mayberg H. 2003. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, 65, 193-207.

McEwen BS. 2003. Mood disorders and allostatic load. *Biological Psychiatry*, 54 (3), pp. 200–207

McEwen B. 2000. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 22(2), 108-124.

McLardy T. 1962. Pathological zinc-rich synapses. *Nature*, 195, 1315-1316.

McLean M, Gupta RC, Dettbarn WD, Wamil AW. 1992. Prophylactic and therapeutic efficacy of memantine against seizures produced by soman in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 112(1), 95-103.

McNally RJ, Lasko NB, Macklin ML, Pitman RK. 1995. Autobiographical memory disturbance in combat-related posttraumatic stress disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 33(6), 619-630.

McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A & MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder, *J. Psychiatry Neurosci* 34 (1) (2009), pp. 41–54.

Miyake A, Emerson M & Friedman N. 2000. Assessment of executive functions in clinical settings: problems and recommendations. *Seminars in Speech and Language*, 21(2), 169-183.

Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD, 2000. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.

Montgomery SA, Smeyatsky N, de Ruiter M, Montgomery DB. 1985. Profiles of antidepressant activity with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 320, 38-42.

Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, Addis DR, Westmacott R, Grady C, McAndrews MP, Levine B, Black S, Winocur G, Nadel L. 2005. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *Journal of Anatomy*, 207(1), 35-66.

Moradi AR, Herlihy J, Yasseri G, Shahraray M, Turner S, Dalgleish T. 2008.Specificity of episodic and semantic aspects of autobiographical memory in relation to symptoms of posttraumatic stress disorder (PTSD). *Acta Psychol* (Amst), 127(3):645-53.

Mountcastle V. 1995. The parietal system and some higher brain functions. *Cerebral Cortex*, 5(5), 377-390.

Nadel L & Moscovitch M. 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 217-227.

Nakano T, Wenner M, Inagaki M, Kugaya A, Akechi T, Matsuoka Y, Sugahara Y, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y. 2002. Relationship Between Distressing Cancer-Related Recollections and Hippocampal Volume in Cancer Survivors. *Am J Psychiatry*, 159(12), 2087-2093.

Nedjam Z, Dalla Barba G, Pillon B. 2000. Confabulation in a patient with fronto-temporal dementia and a patient with Alzheimer's disease. *Cortex*, 36(4):561-77.

Neisser U. 1978. Anticipations, images, and introspection. *Cognition*, 6(2), 169-174.

Neisser U. 1986. Nested structure in autobiographical memory. *Autobiographical memory*, 71–81.

Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC. 2005. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological Psychiatry*, 57(8), 935-937.

Newcombe N, Lloyd M & Ratliff K. 2007. Development of episodic and autobiographical memory: a cognitive neuroscience perspective. *Advances in Child Development and Behavior*, 35, 37-85.

Nigro G. & Neisser U. 1983. Point of view in personal memories. *Cognitive Psychology*, 15(4), 467-482.

Nilsson-Ihrfelt E, Fjällskog ML, Liss A, Jakobsson O, Blomqvist C, Andersson G. 2004. Autobiographical memories in patients treated for breast cancer. *Journal of Psychosomatic Research*, 57(4), 363-366.

Northoff G. & Bermpohl F. 2004. Cortical midline structures and the self. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(3), 102-107.

Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. 2006. Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage*, 15;31(1):440-57.

Noulhiane M, Piolino P, Hasboun D, Clemenceau S, Baulac M, Samson S. 2007. Autobiographical memory after temporal lobe resection: neuropsychological and MRI volumetric findings. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 12), 3184-3199.

Okano H, Pfaff D & Gibbs R. 1993. RB and Cdc2 expression in brain: correlations with 3H-thymidine incorporation and neurogenesis. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 13(7), 2930-2938.

Parrott W & Sabini J, 1990. Mood and memory under natural conditions: Evidence for mood incongruent recall. *Journal of Personality and Social Psychology*.

Patel T, Brewin CR, Wheatley J, Wells A, Fisher P, Myers S. 2007. Intrusive images and memories in major depression. *Behav Res Ther*, 45(11):2573-80.

Piolino P, Desgranges B, Clarys D, Guillery-Girard B, Taconnat L, Isingrini M, Eustache F. 2006. Autobiographical memory, autonoetic consciousness, and self-perspective in aging. *Psychology and Aging*, 21(3), 510-525.

Piolino P, Desgranges B & Eustache F. 2000. *La mémoire autobiographique: Théorie et pratique [Autobiographical memory: Theory and practice]*, Marseille, France: Solal.

Piolino P, Desgranges B, Hubert V, Bernard FA, Matuszewski V, Chételat G, Baron JC, Eustache F. 2008. Reliving lifelong episodic autobiographical memories via the hippocampus: a correlative resting PET study in healthy middle-aged subjects. *Hippocampus*, 18(5):445-59.

Piolino P, Hisland M, Ruffeveille I, Matuszewski V, Jambaqué I, Eustache F. 2007. Do school-age children remember or know the personal past? *Consciousness and Cognition*, 16(1), 84-101.

van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. 2002. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 415(6875), 1030-1034.

Pruessner JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani N, Lupien S, Evans AC. 2000. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex*, 10(4):433-42.

Rapaport D. 1953. On the psycho-analytic theory of affects. *The International Journal of Psycho-Analysis*, 34(3), 117-198.

Razavi D, Delvaux N, Marchal S, Bredart A, Farvacques C, Paesmans M. 1993. The effects of a 24-h psychological training program on attitudes, communication skills and occupational stress in oncology: a randomised study. *European Journal of Cancer*, 29(13), 1858-1863.

Rekkas P & Constable R. 2005. Evidence that autobiographic memory retrieval does not become independent of the hippocampus: an fMRI study contrasting very recent with remote events. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(12), 1950-1961.

Reynolds M, Brewin CR.1999. Intrusive memories in depression and posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther*, 37(3):201-15.

Ribot T. 1881. *Les Maladies de la Memoire*, Paris: Germer Baillere.

Rimes KA, Watkins E. 2005. The effects of self-focused rumination on global negative self judgements in depression. Behav Res Ther. 43(12):1673-81.

Robbins T. 1984. Cortical noradrenaline, attention and arousal. *Psychological Medicine*, 14(1), 13-21.

Robinson G. 1976. The unexpected benefits of taping informed consent. *Medical Economics*, 53(26), 235-237.

Robinson J. 1992. First experience memories: Contexts and functions in personal histories. *Theoretical perspectives on autobiographical memory*, 223–239.

Robinson J. 1986. Temporal reference systems and autobiographical memory. *Autobiographical memory*, 159–188.

Robinson J & Swanson K. 1993. Field and observer modes of remembering. *Memory (Hove, England)*, 1(3), 169-184.

Ross B, Ryan W & Tenpenny P. 1989. The access of relevant information for solving problems. *Memory & Cognition*, 17(5), 639-651.

Rubin D & Greenberg D. 1998. Visual memory-deficit amnesia: a distinct amnesic presentation and etiology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(9), 5413-5416.

Rubin D, Schrauf R & Greenberg D. 2003. Belief and recollection of autobiographical memories. *Memory & Cognition*, 31(6), 887-901.

Rubin D & Schulkind M. 1997. The distribution of autobiographical memories across the lifespan. *Memory & Cognition*, 25(6), 859-866.

Rubin D & Siegler I. 2004. Facets of personality and the phenomenology of autobiographical memory. *Applied Cognitive Psychology*, 18(7), 913-930.

Rubin D, Wetzler S & Nebes R. 1986. Autobiographical memory across the lifespan. *Autobiographical memory, Cambridge University Press*, 202-221.

Sahay A, Drew MR & Hen R. 2007. Dentate gyrus neurogenesis and depression. *Progress in Brain Research*, 163, 697-722.

Schacter D. 1994. Priming and non declarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. Dans *Memory Systems*. Cambridge: Schacter DL, Tulving E, pp. 233–268.

Scoville W, Dunsmore RH, Liberson WT, Henry CE, Pepe A. 1953. Observations on medial temporal lobotomy and uncotomy in the treatment of psychotic states; preliminary review of 19 operative cases compared with 60 frontal lobotomy and undercutting cases. *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 31, 347-373.

Scoville W & Milner B. 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), 11-21.

Selye H. 1936. A syndrome produced by various noxious agents. *Nature*.

Sharot T, Riccardi AM, Raio CM, Phelps EA. 2007. Neural mechanisms mediating optimism bias. *Nature*, 450(7166), 102-105.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.

Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, Mintun MA, Wang S, Coalson RS, Raichle ME. 2009. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 10;106(6):1942-7

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. 2003. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*, 160(8):1516-8.

Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. 1996. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(9), 3908-3913.

Shively C, Laber-Laird K & Anton R. 1997. Behavior and physiology of social stress and depression in female cynomolgus monkeys. *Biological Psychiatry*, 41(8), 871-882.

Shors TJ, Lewczyk C, Pacynski M, Mathew PR, Pickett J, 1998. Stages of estrous mediate the stress-induced impairment of associative learning in the female rat. *Neuroreport*, 9(3), 419-423.

Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. 1992. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Archives of General Psychiatry*, 49(8), 624-629.

Spreng R, Mar R & Kim A. 2009. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(3), 489-510.

Squire L. & Alvarez P. 1995. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 169-177.

Squire L. & Bayley P. 2007. The neuroscience of remote memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(2), 185-196.

Squire L & Zola S. 1996. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13515-13522.

St Jacques P, Rubin DC, LaBar KS, Cabeza R. 2008. The Short and Long of It: Neural Correlates of Temporal-order Memory for Autobiographical Events. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(7), 1327-1341.

Stancer HC, Mellor C, Weitkamp LR, Jorna T, Flood C, Persad E, Jain SC, Guttormsen S. 1987. The relationship of HLA to depression and manic depression. I. The Newfoundland follow-up. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 32(9), 768-772.

Stanfield B & Trice J. 1988. Evidence that granule cells generated in the dentate gyrus of adult rats extend axonal projections. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 72(2), 399-406.

Steinvorth S, Corkin S & Halgren E. 2006. Ecphory of autobiographical memories: an fMRI study of recent and remote memory retrieval. *NeuroImage*, 30(1), 285-298.

Stewart A, Collins B, Mackenzie J, Tomiak E, Verma S, Bielajew C. 2008. The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study. *Psycho-Oncology*, 17(2), 122-130.

Sutherland K & Bryant R. 2007. Rumination and overgeneral autobiographical memory. *Behaviour Research and Therapy*, 45(10), 2407-2416.

Sutin A & Robins R. 2008. When the "I" looks at the "Me": autobiographical memory, visual perspective, and the self. *Consciousness and Cognition*, 17(4), 1386-1397.

Suzuki W & Amaral D. 1990. Cortical inputs to the CA1 field of the monkey hippocampus originate from the perirhinal and parahippocampal cortex but not from area TE. *Neuroscience Letters*, 115(1), 43-48.

Suzuki W & Amaral D. 1994a. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *The Journal of Comparative Neurology*, 350(4), 497-533.

Suzuki W & Amaral D. 1994b. Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 14(3 Pt 2), 1856-1877.

Svoboda E, McKinnon M & Levine B. 2006. The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44(12), 2189-2208.

Taepavarapruk P, Floresco S & Phillips A. 2000. Hyperlocomotion and increased dopamine efflux in the rat nucleus accumbens evoked by electrical stimulation of the ventral subiculum: role of ionotropic glutamate and dopamine D1 receptors. *Psychopharmacology*, 151(2-3), 242-251.

Talairach J. & Tournoux P. 1988. *Co-planar Stereotaxic Altas of The Human Brain*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Talarico J, LaBar K & Rubin D. 2004. Emotional intensity predicts autobiographical memory experience. *Memory & Cognition*, 32(7), 1118-1132.

Tanapat P, Hastings NB, Reeves AJ, Gould E. 1999. Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 19(14), 5792-5801.

Tepest R, Wang L, Miller MI, Falkai P, Csernansky JG. 2003. Hippocampal deformities in the unaffected siblings of schizophrenia subjects. *Biological Psychiatry*, 54(11), 1234-1240.

Terry W & Barwick E. 1995. Observer Versus Field Memories in Repressive, Low Anxious, and Obsessive-Compulsive Subjects. *Imagination, Cognition and Personality*, 15(2), 1-1.

Tranel D, Brady DR, Van Hoesen GW, Damasio AR, 1988. Parahippocampal projections to posterior auditory association cortex (area Tpt) in Old-World monkeys. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 70(2), 406-416.

Treves A. 1995. Quantitative estimate of the information relayed by the Schaffer collaterals. *Journal of Computational Neuroscience*, 2(3), 259-272.

Tulving E. 2001. Episodic memory and common sense: how far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1413), 1505-1515.

Tulving E. 1995. Organization of memory: Quo vadis. *The cognitive neurosciences*, 839–847.

Tulving E. 1983. Elements of episodic memory. *Oxford Handbook*.

Uttal W. 2002. Précis of The New Phrenology: The Limits of Localizing Cognitive Processes in the Brain. *Brain and Mind*, 3(2), 221-228.

Van Hoesen G, Pandya D & Butters N. 1975. Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. II. Frontal lobe afferents. *Brain Research*, 95(1), 25-38.

Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA. 2000. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry. 15;47(12):1087-90.

Veiel H. 1997. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(4), 587-603.

Viard A, Piolino P, Desgranges B, Chételat G, Lebreton K, Landeau B, Young A, De La Sayette V, Eustache F. 2007. Hippocampal activation for autobiographical memories over the entire lifetime in healthy aged subjects: an fMRI study. *Cerebral Cortex*, 17(10), 2453-2467.

Videbech P & Ravnkilde B. 2004. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *The American Journal of Psychiatry*, 161(11), 1957-1966.

Wang Q. 2003. Infantile amnesia reconsidered: A cross-cultural analysis. *Memory*, 11(1), 65–80.

Wang Q, Conway M & Hou Y. 2007. Infantile amnesia: A cross-cultural investigation. *New Research in Cognitive Sciences*, 95.

Watkins E, Teasdale JD. 2001. Rumination and overgeneral memory in depression: effects of self-focus and analytic thinking. J Abnorm Psychol. 110(2):353-7.

Watkins E. 2004. Adaptive and maladaptive ruminative self-focus during emotional processing. Behav Res Ther. 42(9):1037-52.

Wefel JS, Lenzi R, Theriault R, Buzdar AU, Cruickshank S, Meyers CA. 2004. 'Chemobrain' in breast carcinoma?: a prologue. *Cancer*, 101(3), 466-475.

Wefel J, Witgert M & Meyers C, 2008. Neuropsychological sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *Neuropsychology Review*, 18(2), 121-131.

Wetzler S. & Sweeney J. 1986. Childhood amnesia: a conceptualization in cognitive-psychological terms. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 34(3), 663-685.

Wheeler M, Stuss D & Tulving E. 1997. Toward a Theory of Episodic Memory: The Frontal Lobes and Autonoetic Consciousness. *Psychological Bulletin*, 121(3), 331-354.

Williams JM, Barnhofer T, Crane C, Herman D, Raes F, Watkins E, Dalgleish T. 2007. Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychological Bulletin*, 133(1), 122-148.

Williams JM & Broadbent K. 1986. Autobiographical Memory in Suicide Attempters. *Journal of Abnormal Psychology*, 95(2), 144-149.

Williams JM & Scott J. 1988. Autobiographical memory in depression. *Psychological Medicine*, 18(3), 689-695.

Wilson A. & Ross M. 2003. The identity function of autobiographical memory: time is on our side. *Memory (Hove, England)*, 11(2), 137-149.

Witter M & Amaral D. 1991. Entorhinal cortex of the monkey: V. Projections to the dentate gyrus, hippocampus, and subicular complex. *The Journal of Comparative Neurology*, 307(3), 437-459.

Witter M, Van Hoesen G & Amaral D. 1989. Topographical organization of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 9(1), 216-228.

Yoshikawa E, Matsuoka Y, Inagaki M, Nakano T, Akechi T, Kobayakawa M, Fujimori M, Nakaya N, Akizuki N, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y. 2005. No adverse effects of adjuvant chemotherapy on hippocampal volume in Japanese breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 92(1), 81-84.

Young B, Fox G. & Eichenbaum H. 1994. Correlates of hippocampal complex-spike cell activity in rats performing a nonspatial radial maze task. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 14(11 Pt 1), 6553-6563.

Zakzanis K, Leach L. & Kaplan E. 1998. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 11(3), 111-119.

Annèxe

TRAITEMENT DES IMAGES FONCTIONNELLES

1. Prétraitement des images fonctionnelles

Le prétraitement consiste à introduire les volumes d'images fonctionnelles au sein d'une condition standard en trois étapes :

Réalignement

L'immobilité n'étant jamais complète, les mouvements du sujet sont corrigés à partir d'un volume de référence (ex : à partir du premier volume de la série individuelle d'images). Cette opération nécessite 2 étapes :

1. Le recalage du volume *i* sur le volume de référence, qui permet de déterminer la transformation rigide calculée en utilisant six paramètres (i.e. les translations dans les trois directions de l'espace, et les rotations selon ces trois axes).
2. L'application d'un filtre d'interpolation réalise cette transformation.

Normalisation spatiale

L'étape de normalisation permet de contourner la variabilité anatomo-fonctionnelle interindividuelle. Les voxels de l'image sont attribués à un cadre anatomique de référence : Atlas de Talairach et Tournoux (1988) (basé sur le cerveau post-mortem d'une femme âgée de 60 ans (Talairach & Tournoux 1988)), Atlas MNI 305 (basé sur le cerveau de 239 hommes et 66 femmes droitiers, d'une moyenne d'âge de 23.4 +/- 4.1), Atlas MNI ICBM152 qui est le standard actuel (basé sur une moyenne de 152 scan IRM normal appariés au MNI305 en utilisant une transformation affine de 9 paramètres).

1. Des repères anatomiques sont utilisés pour localiser l'image dans un référentiel anatomique : la commissure antérieure (CA) et la commissure postérieure (CP) servent à définir trois plans : un plan horizontal CA-CP, et deux plans verticaux VCA et VCP. CA correspond à la nouvelle origine des images.
2. Une transformation rigide corrige les variations de positions et d'échelles.
3. Une transformation élastique permet une correspondance précise entre l'image moyenne de la série fonctionnelle et le modèle utilisé (lui-même placé dans l'espace anatomique de référence).

Lissage spatial

Les comparaisons multiples de l'analyse paramétrique supposent de suivre la théorie des champs gaussiens (Friston et al. 1995). Un lissage spatial, filtre de type gaussien, permet de conformer l'ensemble des données à la théorie des champs gaussiens. Les filtres gaussiens tridimensionnels sont généralement d'une largeur à mi-hauteur de 4 à 8 mm.

2. Analyses statistiques

L'approche classique (de type paramétrique) du logiciel SPM, suit le principe du modèle linéaire généralisé (MLG). Ceci permet une inférence statistique voxel par voxel. Le MLG est l'équation des évolutions temporelles des signaux des voxels en une combinaison de facteurs explicatifs d'intérêt et de non intérêt (les dérives lentes du signal, les mouvements de tête du sujet), auxquels s'ajoute un terme d'erreur dont on suppose qu'il fluctue normalement.

Une fois construit, le modèle fait l'objet d'une estimation au sens des moindres carrés, qui ajuste le modèle aux données (validée par un test de Fischer). L'hypothèse nulle est testée en contrastant le modèle sur une combinaison de variables d'intérêt, chacune étant affectée d'un facteur de poids β (vecteur contraste). Si la soustraction du contraste au modèle complet ne réduit pas de façon significative la variance du voxel considéré, l'hypothèse nulle est conservée (test T de Student). L'hypothèse nulle est testée voxel par voxel, ou sur un ensemble de voxels, d'étendue k (cluster). Le rejet de l'hypothèse nulle s'effectue avec une valeur de T supérieure au seuil choisi par l'expérimentateur. Dans ce cas, les résultats s'expriment sous la forme de cartes d'activations statistiques (« Statistical Parametring Maps », SPMs). La carte T (SPM{T}) obtenue pour un contraste donné peut être transformée en distribution Z (SPM{Z}). Ces cartes donnent les scores des tests statistiques au sein de chaque voxel. A chaque voxel est associé un point de coordonnée *x, y, z* qui définit sa localisation dans l'espace tridimensionnel de Talairach & Tournoux (Talairach & Tournoux 1988). On considère les sujets comme une variable aléatoire choisie au hasard dans la population. L'analyse comporte deux niveaux : (1) Les analyses individuelles à effet fixe, à partir desquelles sont obtenus autant de contrastes T d'intérêt que de sujets dans l'échantillon. (2) L'analyse de groupe qui inclut les contrastes T préalablement définis et pour laquelle l'erreur est estimée à partir de la variabilité entre individus. Cette analyse permettrait une extrapolation des résultats à la population (Friston et al. 2002).

3. Les biais de l'IRMf

Les mesures hémodynamiques supposent la séquence linéaire d'événement suivante : modification de l'état informationnel du réseau de neurones → augmentation de l'activité métabolique → augmentation de consommation de O2 → augmentation du flux sanguin → image ponctuelle → représentation de l'activité cognitive.

Il est important de prendre conscience de certains biais de l'outil IRMf. Il est sous la dépendance du modèle choisi par l'expérimentateur, c'est à dire de la tâche donnée par l'expérimentateur. Nous ne regardons pas les régions actives pour une fonction cognitive, mais la différence de régions actives entre deux tâches choisies. Il s'agit d'un différentiel de corrélation entre l'activité cérébrale (observé par un outil doublement indirect) de la tâche d'intérêt et de la tâche contrôle. Nous en déduisons les régions prépondérantes pour des activités cognitives.

Au niveau cognitif, tout repose sur le protocole expérimental. Des variables pourraient bien évidemment se surajouter au moment de l'expérience (le stress, la gestion du stress, l'attention ou autres pensées flottantes non-contrôlées) (Uttal 2002).

Aucun lien de causalité n'est réellement possible avec l'IRMf, les résultats étant basés sur des corrélations, seule une image générale et prototypique de la situation peut être obtenue indiquant les régions impliquées sans savoir s'il s'agit de liaison de causalité.

Bien que l'outil demande une prudence dans la mise en place des expériences, dans les analyses et dans les interprétations ; il nous permet tout de même dans une temporalité approximative, d'observer la localisation d'activité cérébrale, corrélée à une fonction cognitive.

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Modèle MNESIS (Eustache & Desgranges 2008) **10**
Figure 2 : Schématisation de l'évaluation de la MA par l'AMT (Williams, 1986) **12**
Figure 3 : Schématisation du système de mémoire du self -Self Memory System- (Conway, 2000, 2004) **15**
Figure 4 : Quantité de souvenirs accessible selon la période d'encodage de l'événement (Rubin et al. 1986) ... **16**
Figure 5 : Synthèse des éléments associés à un rappel en point de vue Acteur et en point de vue Spectateur **21**
Figure 6 : Déficit de REMA dans la dépression **25**
Figure 7 : Résultats issus de l'article de Lemogne et al. (2006) **26**
Figure 8 : Schématisation de la méthode du TEMPau modifié (Piolino et al. 2000; Lemogne et al. 2006; Piolino et al. 2007) **28**
Figure 9 : Représentation graphique du niveau de sur-généralisation « SG » **41**
Figure 10 : La substance grise de l'Hippocampe (en rose), localisée au niveau Temporo-Médian, représentée sur la substance grise de l'image canonique SPM **44**
Figure 11 : Morphologie et modules (Champs Ammoniens (CA1, CA3) ; Gyrus Denté (dentate gyrus)) de l'hippocampe selon Durvernoy (Duvernoy 2005) **45**
Figure 12 : Schématisation du circuit intra-hippocampique **46**
Figure 13 : Evolution des neurones nouvellement formés dans le gyrus denté du rat adulte Eisch et al. (2008) **48**
Figure 14 : Représentation imagée de la région temporale interne : hippocampe (jaune), subiculum (rose), cortex enthorinal (violet), cortex pérhirinal (orange) **49**
Figure 15 : Activation de la queue et du corps de l'hippocampe associée au niveau de détail et au niveau de la signification personnelle du REMA (Addis et al. 2004) **51**
Figure 16 : Diversité des protocoles et résultats de différentes études sur la volumétrie hippocampique dans la dépression **52**
Figure 17 : Structure bi-lamellaire : corne d'Ammon et gyrus dentelé, à gauche, et gyrus dentelé seul, à droite. Avant situé en bas des images (Duvernoy 2005) **66**
Figure 18 : Modélisation des résultats de nos études, des résultats de la littérature et des connaissances manquantes (?) sur la Spécificité (S), la conscience autonoétique (R=Remember) et le point de vue (A= Acteur) du REMA dans les affections psychiatriques associées à une atteinte hippocampique **67**
Figure 19 : Régions cérébrales actives lors du REMA (Svoboda et al., 2006) **68**
Figure 20 : Régions cérébrales actives lors du rappel d'images épisodiques en MA (seuil du p en 'cluster corrected' (Gardini et al. 2006) **70**
Figure 21 : Résultats de la différence Acteur>Spectateur à p=0.005 non corrigé, avec un minimum de 10 voxels **95**
Figure 22 : Dedovic et al. (2009) : activation (jaune, rouge) et désactivation (bleu) des régions après stress induit chez le sujet sain **97**
Figure 23 : Modélisation des résultats de nos études sur le point de vue et le REMA chez les patientes en rémission de cancer du sein **117**