



HAL
open science

Systemes de memoire et distorsions mnésiques : approches neuropsychologique et neurophysiologique

Valentina La Corte

► **To cite this version:**

Valentina La Corte. Systemes de memoire et distorsions mnésiques : approches neuropsychologique et neurophysiologique. Neurosciences. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012. Français. NNT : 2012PA066095 . tel-00831606

HAL Id: tel-00831606

<https://theses.hal.science/tel-00831606>

Submitted on 7 Jun 2013

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

VALENTINA LA CORTE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

**SYSTEMES DE MEMOIRE ET DISTORSIONS MNESIQUES :
APPROCHES NEUROPSYCHOLOGIQUE ET
NEUROPHYSIOLOGIQUE**

Soutenue publiquement le 23 mai 2012

devant le jury composé de :

Dr. Nathalie George,	Directrice de thèse
Pr. Gianfranco Dalla Barba,	Directeur de thèse
Pr. Eric Salmon,	Rapporteur
Pr. Michel Isingrini,	Rapporteur
Dr. Marion Noulhiane,	Examinatrice
Pr. Pascale Pradat-Diehl,	Examinatrice
Pr. Armin Schneider,	Examineur

RESUME Systèmes de mémoire et distorsions mnésiques : approches neuropsychologique et neurophysiologique

La relation entre mémoire épisodique (ME) et mémoire sémantique (MS) recouvre un intérêt majeur pour la compréhension de l'architecture fonctionnelle de la mémoire à long terme, ainsi que pour la compréhension des mécanismes sous-jacents aux différents types de déficits mnésiques. Notre objectif principal a été d'étudier le fonctionnement de ces deux systèmes mnésiques ainsi que leur dysfonctionnement, à travers l'étude des symptômes dits 'négatifs', tels que les oublis, caractérisés par l'incapacité de récupérer des informations en mémoire, et les symptômes positifs, qui consistent en la production de faux souvenirs, tels que la confabulation. La première partie de ce travail concerne l'étude de l'organisation de ces deux systèmes mnésiques à l'aide d'un paradigme expérimental adapté à la magnétoencéphalographie (MEG). Une première étude réalisée en MEG chez des sujets âgés sains révèle une dissociation claire entre les corrélats neurophysiologiques de la ME pour les visages célèbres et inconnus, démontrant l'interdépendance entre ME et MS dans la reconnaissance des visages. Une deuxième étude comparative, entre un groupe de patients atteints de Maladie d'Alzheimer (MA) et un groupe de sujets sains, réalisée avec le même paradigme expérimental, nous a permis de mettre en évidence une altération de la relation entre la ME et la MS d'un point de vue neuropsychologique ainsi que les corrélats physiopathologiques des déficits mnésiques dans la MA. La deuxième partie est centrée sur l'expression du dysfonctionnement de la ME et de la MS dans la confabulation. Nos études révèlent que la confabulation ne peut pas être considérée comme un pur déficit mnésique, mais plutôt comme un dysfonctionnement des systèmes de conscience, en particulier de la conscience temporelle. L'ensemble de ces travaux suggère que le lien entre mémoire, conscience et temporalité recouvre un intérêt majeur dans l'étude de l'organisation des systèmes mnésiques ainsi que pour une meilleure compréhension des pathologies mnésiques.

Mots clés : Mémoire Episodique, Mémoire Sémantique, Distorsions Mnésiques, Conscience, Maladie d'Alzheimer

ABSTRACT Memory systems and memory distortions: neuropsychological and neurophysiological approaches

The relationship between episodic memory (EM) and semantic memory (SM) encompasses a major interest for understanding the functional architecture of the long-term memory and the mechanisms underlying the different types of memory deficits. Our main objective was to study the functioning of these two memory systems and their dysfunction, through the study of symptoms known as 'negative', such as forgetfulness, characterized by the inability to retrieve information in memory, and positive symptoms, which is the production of false memories such as confabulation. The first part of this work concerns the study of the organization of these two memory systems using an experimental paradigm suitable for magnetoencephalography (MEG). A first MEG study in healthy elderly subjects showed a clear dissociation between neurophysiological correlates of EM for famous and unknown faces, showing the interdependence between EM and SM in faces recognition. A second comparative study between a group of patients with Alzheimer's disease (AD) and a group of healthy subjects performed with the same experimental paradigm, allowed us to show an alteration of the relationship between EM and SM from a neuropsychological point of view and the physiopathological correlates of memory deficits in AD. The second part focuses on the expression of the dysfunction of the EM and SM in confabulation. Our studies show that confabulation cannot be considered as a pure memory deficit, but rather as a disorder of consciousness, especially temporal consciousness. Overall, our findings suggest that the link between memory, consciousness and temporality encompasses a major interest in studying the organization of memory systems and in a better understanding of memory disorders.

Keywords: Episodic Memory, Semantic Memory, Memory Distorsions, Consciousness, Alzheimer's disease

DISCIPLINE : NEUROSCIENCES

Laboratoire : Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975, Paris, France

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier avant tout les membres du jury qui me font l'honneur de juger ce travail. Je remercie profondément le Pr Isingrini et le Pr Salmon pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je tiens à remercier particulièrement le Pr Pascale Pradat-Diehl pour son soutien, la confiance qu'elle a voulu m'accorder et pour cette collaboration, que je souhaiterai poursuivre dans le futur.

Je remercie le Professeur Schnider d'avoir accepté de traverser l'Atlantique pour me faire l'honneur de participer à ce jury et pour nos échanges au cours de ces années.

Je tiens à remercier le Dr Noulhiane, pour son soutien, ses encouragements et surtout car elle a toujours représenté pour moi un modèle depuis mon arrivée au LENA en tant que stagiaire il y a quelques années.

Mes remerciements vont bien sur à mes deux co-directeurs de thèse. Je remercie le Pr Gianfranco Dalla Barba, pour son soutien, sa confiance et nos échanges scientifiques. Je le remercie particulièrement pour avoir contribué de façon significative à ma passion pour le domaine de la mémoire et pour sa bienveillance.

Je remercie le Dr Nathalie George pour son aide, son soutien tout au long de ces années, qui a été fondamental dans des périodes particulièrement difficiles. Je ne pourrais jamais oublier nos échanges si riches tant sur le plan professionnel que personnel.

Mes profonds remerciements vont au Pr Line Garnero, disparue prématurément, avec qui j'ai eu la chance de travailler au début de cette thèse et à qui je souhaite rendre hommage avec ce travail.

Un certain nombre des personnes ont contribué de façon significative à ma passion pour la neuropsychologie tant sur le plan de la recherche que sur celui de la clinique. Je tiens à remercier le Pr Thierry Meulemans, avec lequel j'ai découvert la neuropsychologie et qui a marqué de façon considérable mon parcours qui a commencé en Belgique il y a quelques années.

Un merci particulier à Mme Viviane Pouthas pour m'avoir accueillie au sein de son équipe lors de mon arrivée au LENA en tant que stagiaire. Je la remercie pour ses conseils toujours avisés et pour m'avoir encouragée à poursuivre avec une thèse de doctorat.

Un remerciement spécial va à Jean-Didier Lémarchal. Sans son aide précieuse pour le travail des analyses en MEG, ce travail aurait été difficilement possible. Je le remercie pour sa générosité scientifique, son amitié et sa disponibilité.

Un grand merci à toute l'équipe MEG : Antoine Ducorps, Denis Schwartz, Lydia Cherrif. Merci à Christophe Gitton d'avoir rendu agréables les moments des manip parfois très difficiles.

Un grand merci à Yohan Attal, pour m'avoir aidé avec les analyses en reconstruction de sources et avec qui j'aurais la chance de continuer à travailler lors de mon post-doctorat.

Un grand merci à Michel Thiebaut de Schotten pour sa générosité scientifique et pour son aide précieuse sur la partie DTI du patient TA.

Je remercie les sujets sains et les patients qui se sont prêtés aux expériences scientifiques.

Merci à mes collègues/amis de bureau, pour leur soutien et les nombreux moments de détente passés ensemble : merci à Alexia, Mara, Romain, Dimitri, Claire, Monica, Leonardo, Katia, Emanuelle, Marika, Marine, Murielle.

Merci à mes amis 'granadinos' Ana et Juan Carlos, qui m'ont énormément manqué ces derniers mois.

Merci à Chabha, pour son amitié, ses conseils, son écoute, tout au long de ces années.

Un grand merci à Marie pour nos moments en italien, notre amitié et bien évidemment pour les segmentations hippocampiques.

Merci de tout cœur à Eve de m'avoir soutenu et de m'avoir envoyé 'toute son énergie positive' depuis le Canada' et que je retrouverai bientôt sous le soleil de la Californie.

Merci à ma petite Alexia, pour son aide dans tous les domaines et pour savoir tout gérer toujours dans la bonne humeur.

Merci à Mara pour son soutien et pour les 'douceur' amenées d'Italie..

Merci à Isabel, pour son soutien tout au long de ces années, dans les moments difficiles et pour les moments de rire et de détente.

Un merci à Séverine Hatife pour son soutien et ses encouragements.

Je tiens à remercier mes collègues du laboratoire de Psychopathologie et Neuropsychologie de l'université Paris 8 pour leur soutien, leur accueil et leurs conseils lors de mes premières expériences d'enseignement en France : un grand merci à Virginie Beaucousin, Milena Kostova, Sophie Mertz Jossee et Shasha Morel.

Un merci au Dr Michel Kalafat pour tout ce qu'il m'a transmis sur le plan de la clinique.

Un grand merci à Mme Christina Rogan, pour son soutien et surtout pour nos échanges si enrichissants

Merci à ma copine italienne à Paris, Francesca, qui est tout simplement mon rayon de soleil dans la grisaille parisienne.

Une partie de mes remerciements vont bien évidemment à mes amis italiens, que j'ai toujours sentis avec moi malgré la distance pendant ces années : Francesca, Marica, Edoardo, Valentina, Loredana, Samantha e Gianluca.

Un pensiero speciale a Giovanni, semplicemente grazie di esserci sempre.

Un grazie alla mia famiglia ed in particolare a mia mamma, che mi è sempre così vicina e che ha sempre creduto in me

Enfin un merci infini à mon mari Thomas, pour son amour, son soutien inconditionnel et pour tout ce qu'il est.

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	11
I. PARTIE THEORIQUE	15
1. LE CONCEPT DE MEMOIRE.....	17
1.1 Origine historique des travaux sur la mémoire	17
1.2 Systèmes de mémoire.....	19
1.2.1 Mémoire procédurale	21
1.2.2 Système de représentation perceptive	21
1.2.3 Mémoire à court terme et Mémoire de travail.....	22
1.2.4 Mémoire à long terme	24
1.3 Relation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique.....	26
1.3.1 Le modèle hiérarchique de Tulving et le modèle parallèle de Squire	26
1.3.2 Critique du modèle de Tulving : le Modèle à Entrées Multiples de Hodges	30
1.3.3 Le modèle MNESIS	32
1.4 L'apport de la pathologie de la mémoire à la distinction épisodique/sémantique	34
1.4.1 Le syndrome amnésique lésionnel	34
1.4.2 Le syndrome amnésique dans les pathologies neurodégénératives : la Maladie d'Alzheimer et la Démence sémantique.....	37
1.4.3 Etudes neuropsychologiques sur l'interdépendance entre mémoire épisodique et mémoire sémantique	47
1.5 Neuroanatomie et imagerie fonctionnelle des systèmes de mémoire.....	49
1.5.1 Données anatomo-lésionnelles	49
1.5.2 Données issues de l'imagerie fonctionnelle	52
2. NEUROPHYSIOLOGIE DES SYSTEMES DE MEMOIRE	57
2.1 Méthodes électrophysiologiques : EEG et MEG	57
2.2 Corrélats électrophysiologiques de la mémoire épisodique : 'l'effet old/new'	58
2.2.1 Etudes en EEG	59
2.2.2 Etudes en MEG	65
2.3 Corrélats électrophysiologiques de la mémoire sémantique	68
2.3.1 Etudes en EEG	68
2.3.2 Etudes en MEG	69

2.4 Etudes neurophysiologiques des systèmes de mémoire chez les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer.....	70
2.4.1 Etudes en EEG	70
2.4.2 Etudes en MEG	73
2.5 Corrélats neurophysiologiques de l'interaction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique.....	75
2.6 La mémoire des visages : études électrophysiologiques	77
3. LES DISTORTIONS MNESIQUES.....	83
3.1 Les différents types de distorsions mnésiques	84
3.1.1 Les intrusions	84
3.1.2 Les fausses reconnaissances.....	86
3.1.3 Les confabulations.....	91
3.2 Théories explicatives sur l'origine de la confabulation	93
3.2.1 Hypothèse du Gap-Filling	93
3.2.2 Hypothèse du Dysfonctionnement Frontal.....	93
3.2.3 Hypothèse motivationnelle.....	96
3.2.4 Hypothèse du Dysfonctionnement Temporel.....	97
3.2.5 Modèle intégratif multi causal.....	104
3.3 Confabulation et systèmes de mémoire.....	105
3.4 Confabulation et maladie d'Alzheimer	109
3.5 Neuroanatomie de la confabulation.....	111
II. OBJECTIFS PRINCIPAUX	115
III. PARTIE EXPERIMENTALE	119
Partie 1 : La relation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique : approches neuropsychologique et neurophysiologique.....	121
1.1 Résumé de l'Etude 1 : Etude comportementale et magnétoencéphalographique de l'interaction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique chez un groupe de sujets âgés sains.....	121
1.2 Article 1.....	123
1.3 Résultats supplémentaires : Analyse en reconstruction de sources.....	139
1.4. Etude 2 : Etude en MEG des corrélats neuronaux de la mémoire sémantique et de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer (article en préparation).....	147
Partie 2. Systèmes de mémoire et confabulation.....	167

2.1 Résumé de l'Etude 3 : La confabulation dans la maladie d'Alzheimer et dans l'amnésie : aspects qualitatifs et proposition d'une nouvelle taxonomie.....	168
2.2 Article 2.....	170
2.3 Résumé de l'Etude 4 : Dysfonctionnement sélectif de la Conscience Temporelle et préservation de la Conscience du Savoir dans la confabulation : une étude de cas.....	179
2.4 Article 3.....	181
2.5 Résultats supplémentaires de l'étude 4.....	191
2.6 Résumé de l'étude 5 : Différents types de déficits de récupération dans le syndrome amnésico-confabulatoire.....	200
2.7 Article 4.....	202
IV. DISCUSSION GENERALE.....	231
1. Architecture des systèmes de mémoire et faux souvenirs.....	231
2. Mémoire, Conscience et Temporalité.....	235
3. Conclusions et Perspectives.....	238
Bibliographie.....	241
Table des Figures.....	263
Liste des Tableaux.....	265
Annexe I La Magnétoencéphalographie.....	269
Annexe II Batterie d'évaluation des confabulations.....	273
Annexe III.....	279

INTRODUCTION GENERALE

La mémoire est la capacité qu'a notre cerveau à enregistrer, stocker, récupérer des informations ainsi qu'à utiliser des connaissances acquises antérieurement. L'étude de la mémoire a intéressé les philosophes depuis la plus haute antiquité. L'attrait pour l'étude de cette fonction cognitive n'est pas surprenant dans la mesure où la mémoire joue manifestement un grand rôle dans notre vie psychique (Nicolas, 2000).

Depuis longtemps, il est admis que la mémoire ne représente pas un système unitaire. Bergson dans une de ses thèses essentielles '*Matière et Mémoire*' (Bergson, 1896) distingue deux types de mémoire. La première de nature sensori-motrice, c'est la 'mémoire habitude', la seconde représente la 'mémoire pure', la véritable mémoire, constituée des souvenirs. Cette mémoire pure, selon Bergson, ne dépendrait pas des structures cérébrales. La position de Bergson est aux antipodes de la doctrine proposée par Ribot (Ribot, 1882) selon laquelle toute expression mnésique, de la plus simple à la plus complexe, dépendrait du fonctionnement du cerveau.

Actuellement l'étude de la mémoire et de ses pathologies recouvre un intérêt majeur dans le domaine des neurosciences. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la relation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique au sein de la mémoire à long terme. Les données issues de l'anatomo-pathologie ont apporté des connaissances fondamentales dans le domaine de la mémoire, principalement à travers l'étude des patients cérébrolésés présentant des dissociations entre systèmes de mémoire préservés versus atteints. Le cas plus célèbre est sans doute le patient HM, décrit par Brenda Milner et Scoville en 1957 (Scoville & Milner, 1957), présentant une dissociation nette entre mémoire implicite et mémoire explicite et qui a été étudié pendant plus de 40 ans. Plus récemment, les techniques d'imagerie cérébrale ont permis d'identifier les substrats neuronaux des différents systèmes de mémoire, leur fonctionnement avec des études réalisées chez les sujets sains, ainsi que d'étudier les mécanismes sous-tendant leur dysfonctionnement avec les travaux réalisés chez les patients. L'étude de la mémoire recouvre également un intérêt majeur d'un point de vue social car le nombre de cas de la maladie d'Alzheimer augmente de façon importante suite au vieillissement croissant de la population. La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative, qui entraîne une détérioration progressive et définitive des cellules nerveuses. Cette maladie, caractérisée par des troubles de mémoire au premier plan entraîne un retentissement sur la vie quotidienne des malades: elle s'accompagne progressivement

d'une détérioration intellectuelle entraînant des manifestations psychologiques et des troubles du comportement conduisant à une perte d'autonomie.

L'étude approfondie des différents types de déficits mnésiques caractéristiques de différentes pathologies permet de mieux comprendre le fonctionnement de la mémoire humaine, son organisation ainsi que les différentes expressions de son dysfonctionnement. Les déficits mnésiques se caractérisent par des symptômes négatifs, 'les oublis', et des symptômes positifs, 'les distorsions mnésiques'. Les oublis peuvent être définis comme l'incapacité de récupérer une information en mémoire, les distorsions mnésiques consistent en l'évocation d'épisodes ou d'informations erronées. Les troubles de mémoire ne peuvent donc pas être uniquement considérés dans une dimension passive, dans laquelle le patient perd la capacité d'enregistrer et de récupérer des informations. Au contraire certains symptômes de la mémoire se distinguent par leur caractère productif. De façon classique, la plupart des recherches se sont intéressées à l'investigation des 'symptômes négatifs', avec une vaste littérature centrée sur la neuropsychologie du syndrome amnésique, que l'on peut observer suite à un facteur lésionnel focal, ou bien dans le cadre des maladies neurodégénératives, comme dans la maladie d'Alzheimer. Les études sur les symptômes positifs des troubles mnésiques sont beaucoup moins nombreuses. Néanmoins, dans les vingt dernières années l'intérêt pour la compréhension des mécanismes sous-jacents aux différents types de distorsions mnésiques, en particulier la confabulation, s'est accru.

L'objectif principal de cette thèse a été d'étudier la relation entre le système de mémoire épisodique et le système de mémoire sémantique avec une double approche : d'une part nous sommes intéressés à l'étude des symptômes négatifs, d'un point de vue neuropsychologique et neurophysiologique et d'autre part, nous avons étudié l'expression des symptômes positifs en particulier la confabulation, dans les systèmes de mémoire épisodique et sémantique.

Cette thèse comprend quatre parties. La première partie représente la partie théorique et comprend trois chapitres. Dans le premier chapitre nous abordons le concept de mémoire en décrivant en particulier les systèmes de mémoire épisodique et sémantique, les principaux modèles proposés pour expliquer leur organisation ainsi que les principales études qui se sont intéressées à leurs relations. Nous y décrivons également les pathologies de la mémoire qui recouvrent un intérêt majeur pour cette thèse. Une synthèse sur les substrats neuronaux des systèmes de mémoire est également présentée. Le deuxième chapitre est dédié à la

neurophysiologie de la mémoire. Nous présentons une synthèse des études concernant les corrélats neuronaux de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique réalisées en électroencéphalographie (EEG) et en magnétoencéphalographie (MEG) chez les sujets sains et chez les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer. Dans le troisième chapitre, nous traitons les distorsions mnésiques et nous décrivons en détail la confabulation, les différents modèles proposés pour tenter d'expliquer son origine ainsi que les substrats neuronaux de ce syndrome complexe.

La deuxième partie est dédiée à la présentation des objectifs. Nous commençons par la présentation des objectifs généraux pour passer à la description détaillée des objectifs de chaque étude.

La troisième partie correspond à la partie expérimentale de cette thèse dans laquelle les différentes études sont présentées sous forme d'articles publiés, soumis ou en préparation. Chaque article est précédé d'un résumé en langue française. En accord avec nos objectifs, la partie expérimentale de cette thèse est divisée en deux parties. Dans la première partie nous présentons deux études portant sur les bases neurales de l'interaction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique réalisée à l'aide de la MEG. Une première étude a été réalisée chez un groupe de sujets sains. Une deuxième étude incluant des patients atteints de maladie d'Alzheimer réalisée dans une perspective comparative, cherchant à caractériser les corrélats neuronaux des systèmes de mémoire épisodique et sémantique dans cette pathologie. L'ensemble de ces résultats nous a permis de caractériser les corrélats neurophysiologiques de la mémoire épisodique et sémantique et de mettre en évidence d'une part les caractéristiques spatio-temporelles des réponses cérébrales liées à ces deux systèmes chez les sujets sains, et d'autre part les corrélats physiopathologiques et la réorganisation fonctionnelle à la base des déficits mnésiques chez les patients atteints de MA.

La deuxième partie de notre contribution expérimentale est centrée sur l'implication de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique dans l'origine et le contenu des distorsions mnésiques, en particulier dans la confabulation. Dans ce cadre, nous avons réalisé une première étude portant sur l'analyse qualitative et quantitative des confabulations produites en mémoire épisodique et en mémoire sémantique par un groupe de patients atteints de la Maladie d'Alzheimer et un groupe de patients amnésiques avec syndrome confabulatoire de différentes étiologies. La deuxième étude est une étude de cas clinique où nous avons caractérisé la sélectivité de la confabulation restreinte au système de mémoire épisodique chez un patient présentant un syndrome amnésico-confabulatoire sévère. La troisième étude est une étude de cas multiple qui décrit trois patients avec un syndrome amnésico-confabulatoire. Nos

observations démontrent que la sélectivité de la confabulation intéresse non seulement les domaines de la mémoire (sémantique ou épisodique) mais également le contexte temporel (passé ou futur), confirmant le fait que la confabulation peut être considérée comme un déficit de la conscience et non pas comme un pur déficit mnésique.

La quatrième et dernière partie de ce travail présente une discussion générale des différents résultats obtenus ainsi qu'une mise en perspective au travers des études en cours et à venir.

L'originalité et la pertinence de ce travail résident dans sa capacité à donner une vision globale du fonctionnement et du dysfonctionnement des systèmes mnésiques à travers l'usage de différentes approches.

En abordant ce sujet par l'étude du fonctionnement normal des systèmes de mémoire chez les sujets âgés ainsi que par l'étude du fonctionnement pathologique chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, nous contribuons à mieux caractériser les désordres mnésiques liés à cette maladie à l'aide des méthodes neuropsychologiques et de la MEG.

De plus, l'étude de l'expression de la confabulation dans la mémoire épisodique et dans la mémoire sémantique nous permet également de mieux décrire la relation entre les systèmes de mémoire et de façon plus spécifique, dans le contexte du lien entre mémoire et temporalité, de considérer les désordres mnésiques dans le cadre du dysfonctionnement de différents types de conscience.

Partie Théorique

1. LE CONCEPT DE MEMOIRE

1.1 Origine historique des travaux sur la mémoire

Une première tradition d'étude scientifique de la mémoire est directement issue de l'école philosophique allemande de la fin du XVIII et du début du XIX siècle. Hermann Ebbinghaus ne considérait pas la psychologie comme la science de la seule conscience mais aussi comme celle de l'inconscient. Ainsi il fut non seulement l'un des premiers à prendre en compte l'expression inconsciente des phénomènes psychiques, mais aussi et surtout celui qui a montré que la méthode expérimentale pouvait être utilisée avec profit pour aborder l'étude des fonctions psychologiques supérieures. L'objectif de son premier travail fut d'étudier la mémoire autrement qu'en utilisant la méthode introspective basée sur l'examen de la conscience. Il publia en 1885 les résultats de l'ensemble de ses travaux dans un ouvrage qui le rendit célèbre (Ebbinghaus, 1885). Un des apports fondamentaux de l'œuvre d'Ebbinghaus se situe au niveau de ses réflexions préliminaires sur le concept de mémoire. Selon son point de vue, la mémoire ne pouvait pas être réduite à sa plus stricte expression, à savoir le souvenir conscient des événements, mais pouvait s'exprimer à travers diverses activités psychologiques sans que le sujet en soit nécessairement conscient.

Une autre tradition d'étude scientifique de la mémoire prend sa source sur un plan philosophique dans l'école idéologique française de la fin du XVIII et du début du XIX siècle. Théodule-Armand Ribot (1839 - 1916) défend une thèse en 1863 dans laquelle il soutient l'idée que la mémoire est une forme de l'inconscience, le souvenir n'étant que le passage de l'inconscience à la conscience. L'objectif de l'ouvrage de Ribot était en effet de montrer ce que la méthode pathologique pouvait nous apprendre sur la nature et le fonctionnement normal de la mémoire. Selon cette méthode, c'est sous l'angle de l'étude de la pathologie d'une fonction que nous pouvons appréhender son fonctionnement et sa structure (Ribot, 1882). Dans sa conception de la mémoire, Ribot a abandonné l'étude de la mémoire comme 'faculté de l'âme' et en a donné une définition biologique qui sera reprise par de nombreux psychophysiologistes après lui. L'actualité de Ribot tient au fait qu'il a formulé l'existence de plusieurs types de mémoire, une hypothèse reprise ensuite par de nombreux psychologues.

Le contexte social de la fin du XIX siècle a donné aux travaux sur la mémoire une orientation nettement axée sur les problèmes de l'éducation. L'éducation semblait un terrain fertile pour la psychologie qui pouvait y appliquer ses nouvelles méthodes. L'idée directrice était que la

psychologie pouvait donner tout un ensemble d'informations sur le développement sensoriel, physique et intellectuel des enfants. Cette psychologie appliquée se développa en France sous l'impulsion d'Alfred Binet (1857 - 1911). Après avoir quitté le laboratoire de Charcot à la Salpêtrière et avoir été admis au laboratoire de psychologie physiologique à la Sorbonne en 1889, Binet commença ses recherches avec l'idée directrice qu'elles pourraient être de quelque utilité pour la pédagogie. Il aborda dans un premier temps l'étude des mémoires extraordinaires chez les experts en calcul mental et au jeu d'échecs, avant de réaliser des travaux dans le domaine de la mémoire visuelle et auditive (Nicolas, 2000).

La tradition des études sur la mémoire est basée sur l'observation clinique des patients amnésiques présentant des dissociations entre capacités mnésiques préservées contre déficitaires. La description suivante proposée par Claparède en est un exemple. En 1911, dans les Archives de Psychologie, Claparède rapportait un curieux phénomène dans un cas de syndrome de Korsakoff : *« Il s'agit d'une femme, internée à l'Asile de Bel-Air, âgée de 47 ans au moment de nos premières expériences (1906). Sa maladie a débuté vers 1900. Elle a conservé intacts ses souvenirs anciens, par exemple elle peut dénommer sans erreurs les capitales de l'Europe, et exécuter correctement divers calculs mentaux, etc. Mais elle ne sait pas où elle se trouve, bien qu'elle soit à l'Asile depuis 5 ans. Elle ne reconnaît pas les médecins de l'asile qu'elle voit tous les jours, ni même son infirmière, qui est depuis six mois auprès d'elle. Quand cette dernière lui demande si elle la reconnaît : non, Madame, répond la malade, à qui ai-je l'honneur de parler ? Elle oublie, d'ailleurs, d'une minute à l'autre, ce qu'on lui a dit, ou les événements qui se sont passés. Elle ignore quel est le mois, le jour, l'année, où on est, bien qu'on lui répète sans cesse ces dates. Elle ne sait pas son âge, mais peut le calculer si on lui indique en quelle année on est....*

Ce qui mérite de retenir ici notre attention, c'est son impossibilité d'évoquer volontairement ses souvenirs récents et, lorsqu'ils ont été par hasard évoqués automatiquement, de les reconnaître. J'ai fait sur elle l'expérience suivante, assez curieuse : pour voir si elle retiendrait mieux une impression intense, mettant en jeu son affectivité, je lui piquais fortement la main avec une épingle dissimulée entre mes doigts. Cette petite douleur a été aussi vite oubliée que les perceptions indifférentes, et quelques instants après la piqûre, elle ne se souvenait plus de rien. Cependant, lorsque j'approchais de nouveau ma main de la sienne, elle retira sa main, d'une façon réflexe, et sans savoir pourquoi. Lorsque je lui demandais la raison de ce retrait de main, elle répondait d'un air ébahie : mais, est-ce qu'on n'a pas le droit de retirer sa main ? Et puisque j'insistais, elle me disait : il y a peut être une épingle cachée dans votre main ? A ma question : qui peut donc vous faire soupçonner que je

veuille vous piquer ? Elle reprenait son refrain : il y a quelquefois des épingles cachées dans les mains. Mais jamais elle n'a reconnu cette idée de piqûre comme un souvenir » (pp. 84-85). Cette observation faite par Claparède (Claparède, 1911) au début du siècle dernier représente l'une des premières descriptions de ce qui est perdu et de ce qui est conservé en cas d'amnésie. Chez la patiente décrite par Claparède, on retrouve déjà l'idée que la mémoire n'est pas un système unitaire, mais un système beaucoup plus complexe composé de plusieurs sous-systèmes qui peuvent être atteints de façon sélective en cas d'amnésie, alors que d'autres seraient épargnés. La patiente de Claparède démontrait non seulement une capacité à utiliser correctement certaines connaissances générales acquises avant le début de sa pathologie, mais elle était aussi capable d'apprendre de nouvelles informations, comme le prouve son comportement destiné à éviter une nouvelle piqûre d'épingle. L'épisode de la piqûre *per se* a disparu de sa conscience, tout en continuant à exercer une influence sur son comportement.

La mémoire est ainsi considérée aujourd'hui comme une fonction cognitive complexe et deux principales approches ont été proposées pour son étude : l'approche fonctionnelle et l'approche structurale. Les théories fonctionnelles s'intéressent plutôt aux différents processus sous-jacents à la mémorisation de l'information. Ces théories, basées principalement sur des travaux de psychologie cognitive et d'intelligence artificielle, prévoient qu'un seul système de mémoire est suffisant pour rendre compte des mécanismes mnésiques. L'approche structurale considère que la mémoire est composée de systèmes multiples dépendants des régions cérébrales différentes. Dans ce cadre plusieurs dichotomies ont été proposées. Dans notre travail, nous nous focalisons sur la dichotomie entre mémoire épisodique (i.e mémoire des événements personnellement vécus, situés dans leur contexte spatio-temporel d'acquisition) et mémoire sémantique (i.e. mémoire impliquée dans le langage et dans la connaissance du monde en général, sans référence nécessaire aux conditions d'acquisition) au sein de la mémoire déclarative.

1.2 Systèmes de mémoire

Un système de mémoire est un dispositif de traitement naturel ou artificiel qui présente la caractéristique de pouvoir coder l'information extraite de son expérience avec l'environnement, de la stocker dans un format approprié à ses possibilités de calcul, puis de la récupérer et de l'utiliser dans les opérations qu'il effectue ou les actions qu'il mène sur le monde (Nicolas, 2000).

L'hypothèse selon laquelle il existerait plusieurs formes de mémoire dérive d'une longue tradition puisqu'elle perpétue la pensée de nombreux érudits (psychologues, neurologues, psychiatres etc.) qui, depuis Aristote, ont postulé l'existence de nombreuses typologies de la mémoire humaine en s'appuyant sur des distinctions entre les divers aspects de la mémoire et de la connaissance chez le sujet humain. La conception de l'existence de plusieurs systèmes de mémoire était acceptée par la plupart des physiologistes du XIX siècle. En revanche les philosophes spiritualistes de cette époque continuaient à maintenir l'indivisibilité de la mémoire, mis à part Henri Bergson. Bergson va distinguer deux types de mémoire (Bergson, 1896). Le premier est de nature sensori-motrice, gravé sur le corps, c'est la mémoire-habitude. Le second, c'est la mémoire pure, la mémoire véritable constituée de souvenirs. De nombreuses distinctions entre divers types de mémoire ou différentes formes de connaissances ont été proposées. Ces distinctions ont reçu l'appui de données issues de l'anatomo-pathologie et de celles, plus récentes, issues des travaux en neuro-imagerie fonctionnelle.

En psychologie cognitive, l'idée de l'existence de plusieurs systèmes de mémoire fut clairement formulée pour la première fois par Endel Tulving dans un article publié en 1972. (Tulving, 1972). Successivement, l'auteur propose de distinguer les différents systèmes de mémoire selon :

- les différentes fonctions comportementales et cognitives et les types d'informations et de connaissances qu'ils traitent,
- leurs opérations d'après différentes lois et principes,
- leurs substrats neuronaux (structures et mécanismes neuronaux),
- les différents moments de leur apparition dans le développement phylogénétique et ontogénétique,
- les différentes formes de représentation de l'information : dans quelle mesure la répercussion de l'acquisition d'une information représente le passé ou modifie un comportement ou une expérience future.

Par la suite, Schacter et Tulving en 1994 (Schacter & Tulving, 1994) ont proposé une classification qui comprend cinq principaux systèmes de mémoire : la mémoire procédurale, le système de représentation perceptive, la mémoire sémantique, la mémoire à court terme et la mémoire épisodique.

1.2.1 Mémoire procédurale

Squire et Cohen (Squire & Cohen, 1984) ont proposé les termes de mémoire procédurale et mémoire déclarative pour rendre compte de cette dichotomie désormais admise en neuropsychologie. Le système procédural constitue ainsi un module relativement indépendant et tendu vers l'action. La mémoire procédurale n'enregistre pas les représentations externes du monde elle opère à un niveau automatique plutôt qu'à un niveau de conscience contrôlée. Au contraire, les informations stockées en mémoire déclarative sont facilement verbalisables et accessibles à la conscience. La mémoire procédurale est généralement évaluée dans des tâches impliquant les capacités d'apprentissage d'une habileté motrice, perceptive, ou perceptivo-motrice. Tulving la définit comme un « système d'action » (Tulving, 1993).

Les bases neuro-anatomiques de la mémoire procédurale semblent se situer dans les noyaux gris centraux et dans le cortex prémoteur en ce qui concerne la composante motrice, et dans des réseaux cortico-sous-corticaux en ce qui concerne la composante cognitive.

1.2.2 Système de représentation perceptive

Le Système de Représentation Perceptive (SRP) est un système important pour l'identification des mots et des objets. Il renvoie à un ensemble de sous-systèmes traitant et représentant l'information relative à la forme et à la structure, mais non à la signification des mots ou des objets (Schacter & Tulving, 1994). Différentes études neuropsychologiques ont en effet montré des dissociations dans la préservation du traitement perceptif et structural de l'information *versus* un traitement sémantique sévèrement déficitaire (Schacter, 1990). Le SRP est composé de trois sous-systèmes : le système de la forme visuelle des mots, le système de la description structurale des objets et le système de la forme auditive des mots.

Système de la forme visuelle des mots

Les études réalisées chez les patients cérébro-lésés présentant des capacités de lecture relativement intactes, sans capacités de compréhension de la lecture, ont permis de montrer que ce système opère à un niveau pre-sémantique (Sartori, 1987; Schwartz, 1990). Le fait que ces patients soient capables de lire des mots irréguliers indique que leur accès aux représentations au sein du système de formes visuelles des mots est préservé (Schacter, 1990).

Système de description structurale

Le système de description structurale renvoie à la représentation des relations entre les parties d'un objet qui spécifient la forme globale et la structure de l'objet. C'est un système opérant également à un niveau pré-sémantique, impliqué dans divers effets d'amorçage observés dans le traitement visuel des objets (Schacter, 1990; Tulving & Schacter, 1990).

En neuropsychologie, une dissociation a été décrite chez des patients ayant des troubles sévères d'accès à l'information sémantique relative à des objets présentés visuellement, contrastant avec des capacités relativement intactes d'accès aux connaissances perceptives et structurales de ces mêmes objets (Sartori & Job, 1988). Ces patients ont des performances déficitaires lorsqu'on leur demande d'indiquer la fonction de ces objets et/ou de les catégoriser, comme par exemple classer le mot « chien » dans la catégorie « animaux ». En revanche, leur performance se révèle relativement préservée lorsqu'on leur demande d'associer les différentes vues du même objet ou de décider s'il s'agit ou non d'un vrai objet (Riddoch, 1987). Les aires cérébrales impliquées dans ce type de traitement sont celles situées dans le cortex visuel primaire (Magnussen, 1999).

Système de la forme auditive des mots

L'étude neuropsychologique de patients avec surdité verbale (incapacité à discriminer et comprendre les phonèmes du langage parlé) a révélé qu'il existe une dissociation entre les informations relatives à la forme auditive des mots et leur signification. Ceci sous-tend l'hypothèse de l'existence d'un sous-système auditif pré-sémantique du système de représentation perceptive. Ce sous-système serait impliqué dans le traitement et la représentation de l'information acoustique et phonologique, mais non sémantique, contenue dans les mots parlés (Ellis, 1988). Ces patients peuvent montrer des déficits sévères de compréhension du langage oral avec des capacités relativement préservées dans la compréhension de mots ou de phrases présentées visuellement. Les bases neuro-anatomiques impliquées dans l'encodage phonologique de la forme des mots seraient localisées dans les régions du cortex temporo-pariétal postérieur (Petersen, Fox, Posner, Mintun, & Raichle, 1989).

1.2.3 Mémoire à court terme et Mémoire de travail

La mémoire à court terme (MCT) est une mémoire de capacité limitée englobant l'analyse de l'information sensorielle au niveau des aires cérébrales spécifiques (visuelles, auditives...) et

sa reproduction immédiate pendant un temps de rémanence très bref, de l'ordre d'une à deux minutes. Cette 'duplication', sur le champ, des informations concerne un nombre restreint d'éléments qui définissent l'*empan*. On distingue ainsi un empan auditif et un empan visuel.

L'empan auditif peut concerner des chiffres (couramment exploré par le subtest de mémoire de chiffres de la Wechsler Adults Intelligent Scale) et il est globalement désigné sous le nom d'empan verbal, l'empan auditif chez le sujet normal est de 7 (plus ou moins 2) lettres, chiffres ou mots. L'empan visuel mesure la rétention et la restitution immédiate d'informations visuelles comme par exemple la disposition spatiale d'une série de carrés de couleur dans le subtest de mémoire visuelle de l'échelle clinique de mémoire de Wechsler.

L'origine de ce système remonte à la dichotomie entre la mémoire à court terme et la mémoire à long terme (MLT). Atkinson et Shiffrin (Atkinson, 1971) ont été les premiers à formaliser un modèle d'organisation entre ces deux systèmes. Leur modèle a une architecture sérielle qui prévoit que l'information passe par des registres sensoriels, ensuite par une étape intermédiaire et obligatoire en MCT, qui stocke temporairement l'information, avec un processus de répétition, pour enfin accéder à la MLT où l'information se consolide. Cependant, ce modèle engendra une critique issue de l'observation neuropsychologique montrant une dissociation entre les troubles de la MCT et ceux de la MLT. Warrington et Shallice (1984) ont rapporté l'existence de patients montrant des troubles de la MCT avec une MLT intacte. Or le modèle d'Atkinson et Shiffrin ne prévoyait pas ce type de dissociation puisque, selon leur hypothèse, le passage obligatoire des informations de la MCT à la MLT devait entraîner une perturbation inévitable de la MLT si la MCT était altérée.

Le concept de mémoire de travail (MdT) s'inscrit dans la continuité des travaux sur la mémoire à court terme. Selon le modèle proposé par Baddeley et Hitch (1974), la MdT fonctionne comme un système de capacité limitée capable de stocker mais aussi de manipuler les informations, permettant ainsi l'accomplissement de tâches cognitives comme le raisonnement, la compréhension, la résolution de problèmes grâce au maintien et à la disponibilité temporaire d'information. Il s'agirait donc d'une *mémoire tampon*, permettant l'allocation de ressources attentionnelles, supervisée par un système de contrôle de l'attention appelé *administrateur central*, qui coordonne des systèmes dits auxiliaires ou esclaves dont les plus étudiés sont la *boucle phonologique* et le *bloc-notes visuo-spatial*.

La *boucle phonologique* permet le stockage des informations verbales, qu'elles soient présentées par la voie auditive ou par la voie visuelle. Elle comprend deux composantes, une unité de stockage phonologique et un processus de contrôle articulatoire fondé sur

l'autorépétition subvocale qui permet d'alimenter l'unité de stockage. Le *bloc-notes visuo-spatial* est alimenté soit par la perception visuelle soit par l'imagerie mentale. Son fonctionnement, analogue à celui de la boucle phonologique, permet le maintien temporaire des informations visuelles et des informations spatiales.

1.2.4 Mémoire à long terme

La mémoire à long terme (MLT) est définie comme un système à capacité indéfinie, théoriquement illimitée, dans lequel l'information est détenue de façon durable. Au sein de la MLT plusieurs dichotomies ont été proposées :

Mémoire déclarative et Mémoire procédurale

La mémoire déclarative est accessible à la conscience et s'exprime par le langage ou sous forme d'images. On retrouve dans cette mémoire les connaissances générales (de type sémantique) et spécifiques (épisodiques). La mémoire procédurale (également appelée non déclarative) regroupe les connaissances qui sont actives au cours d'activités perceptivo-motrices et cognitives (savoir-faire). Ce type de mémoire est non accessible à la conscience. Au contraire, les informations de nature représentationnelle stockées en mémoire déclarative sont facilement verbalisables et accessibles à la conscience.

Mémoire explicite et Mémoire implicite

Ces deux types de mémoire se distinguent en fonction des tests effectués lors de la récupération des données. Le terme explicite désigne des connaissances auxquelles nous accédons de manière consciente : il s'agit de connaissances dont nous savons généralement que nous les possédons, notamment les connaissances du monde et de nous-mêmes. Au contraire le terme implicite se rapporte aux connaissances auxquelles nous n'avons pas d'accès conscient, telles que les connaissances procédurales (rouler à vélo, par exemple) ainsi que les comportements appris simples qui dérivent du conditionnement, de l'habituation, ou de la sensibilisation. Pour la mémoire implicite, la récupération se fait de manière inconsciente reflétant ainsi la performance dans des tâches qui ne requièrent pas de récupération consciente ou intentionnelle.

Mémoire épisodique et Mémoire sémantique

La distinction entre le système de mémoire épisodique et le système de mémoire sémantique a été proposée pour la première fois par Endel Tulving en 1972. La mémoire épisodique est le système impliqué dans le souvenir des faits autobiographiques et des événements personnels situés dans leur contexte spatio-temporel d'acquisition. La mémoire sémantique est impliquée dans le langage et dans la connaissance du monde en général, sans référence nécessaire aux conditions d'acquisition. C'est la mémoire des mots, des idées, des concepts indépendants du contexte spatio-temporel.

Dans le cadre de la mémoire à long terme le rôle majeur de la distinction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique est généralement reconnu. Les données neuropsychologiques issues de l'observation des patients cérébro-lésés confirment cette distinction et sont très nombreuses. La plupart de ces études sont basées sur la mise en évidence de la double dissociation, qui consiste à démontrer un déficit sélectif à l'un des deux systèmes mnésiques, vis-à-vis d'un système de mémoire préservé.

Les patients avec une atteinte du lobe temporal médial (LTM) sont caractérisés par un déficit sévère de mémoire épisodique vis-à-vis d'une mémoire sémantique relativement préservée. Ces patients sont incapables de se souvenir des événements passés vécus dans un contexte spatio-temporel spécifique, et ils sont également incapables d'acquérir de nouvelles informations en mémoire antérograde. En revanche, la récupération des connaissances sémantiques en mémoire rétrograde acquises avant l'atteinte cérébrale est généralement préservée.

Dans le cas des patients atteints de la Maladie d'Alzheimer, caractérisés par une atteinte du LTM, en particulier de l'hippocampe, on observe un déficit restreint à la mémoire épisodique au stade débutant de la maladie, tandis que les troubles de la mémoire sémantique surviennent plus tard. Néanmoins des études récentes ont montré un affaiblissement de la mémoire sémantique au premier stade de la maladie (Laisney, 2011).

Les troubles isolés de la mémoire sémantique sont beaucoup plus rares, ils surviennent notamment dans la Démence Sémantique (DS) une variante de la démence fronto-temporale (De Renzi, Liotti, & Nichelli, 1987; Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992; Hodges, Patterson, & Tyler, 1994). Les patients atteints de DS montrent une détérioration progressive du savoir sémantique, comprenant la connaissance des objets, des personnes, des concepts et des mots (Hodges & Patterson, 2007; Snowden, Griffiths, & Neary, 1996), contrastant avec une préservation de la mémoire autobiographique et épisodique. Ce type de patients montre

une atteinte des structures néo-corticales en particulier au niveau des lobes temporaux antérolatéraux.

Les études en imagerie cérébrale ont contribué à d'importantes avancées dans la distinction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique. La revue de l'ensemble des travaux suggère l'existence de deux réseaux largement distribués sous-tendant la mémoire épisodique et la mémoire sémantique, le premier étant bilatéral et le second préférentiellement unilatéral gauche (Cabeza & Nyberg, 2000; Desgranges, 2003). Cependant la présence de l'activation de zones cérébrales communes et spécifiques à ces deux mémoires a été montrée par l'étude de Dalla Barba et al. (1998). Les auteurs ont révélé des activations communes aux deux systèmes (temporales supérieures et frontales gauches) et des activations spécifiques à la mémoire épisodique (frontales droites). Une synthèse des études sur ces systèmes de mémoire en imagerie fonctionnelle sera présentée à la fin du chapitre.

1.3 Relation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique

Si la distinction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique est bien établie sur le plan clinique et expérimental, la relation entre ces deux systèmes reste controversée. La plupart des études neuropsychologiques ont été centrées sur la question de la dissociation entre ces deux systèmes de mémoire à l'issue de l'observation des déficits présents chez les patients cérébro-lésés. Cette focalisation sur la dissociation a fait que moins d'études ont adressé la question de la relation entre ces deux systèmes de façon spécifique.

Nous décrivons les premiers modèles proposés dans le cadre de la relation entre ces deux systèmes de mémoire, le modèle proposé par Endel Tulving (1984) et celui proposé par Larry Squire (1986) ainsi que les principaux modèles qui ont suivi, apparus dans la littérature neuropsychologique récente. Nous passerons enfin à la description des principales observations neuropsychologiques concernant la question de l'interdépendance entre mémoire épisodique et mémoire sémantique.

1.3.1 Le modèle hiérarchique de Tulving et le modèle parallèle de Squire

Les conceptions de Tulving ont suivi différentes évolutions de 1972 à 1995. En 1972, l'auteur oppose les concepts de mémoire épisodique et de mémoire sémantique. Les définitions sont précisées dans les années suivantes. Au début des années 1980, Tulving propose une

organisation hiérarchique des systèmes de mémoire. Dans le cadre de ce modèle la mémoire épisodique devient un sous-système spécialisé de la mémoire sémantique, laquelle devient un sous-système spécialisé de la mémoire procédurale. Cette organisation exclut la possibilité de doubles dissociations, les systèmes de haut niveau dans la hiérarchie se situant dans une relation de dépendance par rapport aux systèmes de plus bas niveau. Tulving apporte des arguments d'ordres divers, ontogénétiques et phylogénétiques à l'appui de cette organisation par 'emboîtement' des différents systèmes. Cette conception s'oppose, à celle de Squire selon laquelle la mémoire épisodique et la mémoire sémantique seraient organisées de façon parallèle et indépendante au sein de la mémoire déclarative (Figure 1).

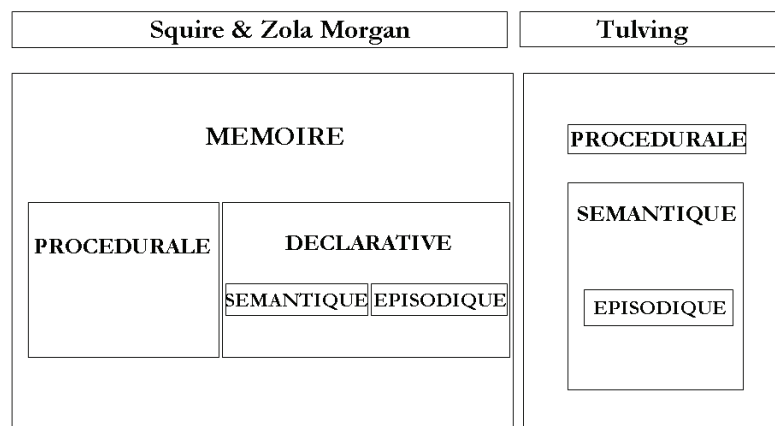


Figure 1: Représentation comparative des relations entre les systèmes de mémoire selon Squire & Zola-Morgan (1985) et Tulving (1985b)

L'hypothèse hiérarchique fut ultérieurement élaborée par Tulving en définissant les relations entre les systèmes de mémoire et des formes de conscience (Tulving, 1985). Les systèmes de mémoire suivraient en effet une hiérarchie qui est parallèle à la hiérarchie des différentes formes de conscience :

- la mémoire procédurale serait caractérisée par une conscience anoétique (conscience sans-savoir, « *non-knowing* ») ;
- la mémoire sémantique par une conscience noétique (conscience du savoir, « *knowing* »), où l'on est conscient d'opérer mentalement sur des objets ou des événements même en leur absence ;

- la mémoire épisodique serait caractérisée par une conscience autoéotique (conscience du souvenir de son propre passé, « *self-knowing* »).

Au début des années 90, Tulving enrichi son modèle avec l'adjonction de deux nouveaux systèmes de mémoire, toujours dans le cadre de cette organisation mono-hiérarchique : *le système de représentation perceptive* et *la mémoire de travail*. Ces cinq systèmes de mémoire constituent le cadre dans lequel est proposé en 1995, le *modèle SPI (Sériel Parallèle Indépendant)*, Figure 2). Ce modèle conjugue ainsi les deux grands concepts qui président à la description structurale et fonctionnelle de la mémoire : les systèmes et les processus.

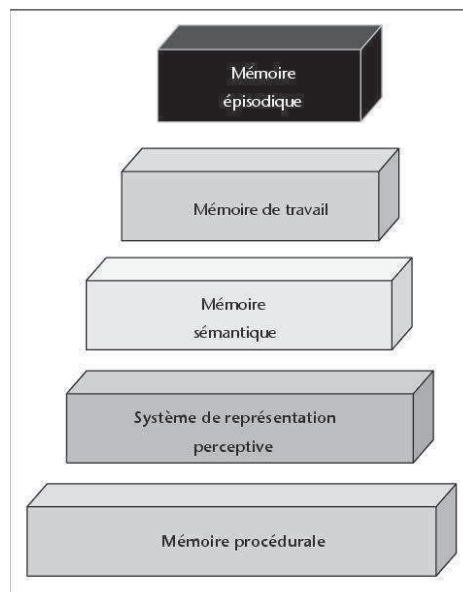


Figure 2 : Le modèle SPI (pour Sériel Parallèle Indépendant) de Tulving (1995)

Le modèle SPI représente aussi une proposition pour tenter de dépasser certaines rigidités des conceptions mono-hiérarchiques antérieures, notamment l'impossibilité, selon ces dernières, de mettre en évidence des doubles dissociations neuropsychologiques. Selon ce modèle, l'encodage comporte une dimension sérielle (l'encodage dans un système dépend de la qualité de l'encodage dans le système inférieur), le stockage s'effectue en parallèle dans les différents systèmes et la récupération des informations stockées dans un système est indépendante de la récupération dans les autres systèmes. Ce modèle prédit donc que l'encodage d'une information dans un système 'inférieur' (par exemple la mémoire sémantique) peut se réaliser même si l'encodage dans le système supérieur (la mémoire épisodique) est défaillant, mais l'inverse ne serait pas possible.

En revanche au niveau de la récupération les contraintes sont beaucoup plus faibles. Le modèle SPI n'exclut pas la possibilité d'observer des troubles de la récupération d'information sémantique sans troubles de la récupération en mémoire épisodique. Il permet ainsi de rendre compte de certaines doubles dissociations rencontrées dans des pathologies neurodégénératives, tout particulièrement des troubles de la mémoire sémantique au stade précoce de la démence sémantique. Néanmoins les relations entre les autres systèmes et la mémoire procédurale ne sont pas spécifiées, ce qui constitue une limite du modèle. Le système de représentation perceptive opère à un niveau présémantique (avant l'accès à la signification) et sous-tend des expressions non conscientes de mémoire. Ce système permet l'identification d'objets considérés comme des entités perceptives.

Au modèle hiérarchique proposé par Tulving s'oppose le modèle parallèle proposé par Larry Squire, qui introduit en 1980 la distinction entre une mémoire déclarative (*'knowing that'*) et procédurale (*'knowing how'*) au sein de la mémoire à long terme. Selon ce modèle les systèmes de mémoire sémantique et épisodique sont organisés de façon parallèle et indépendante au sein de la mémoire déclarative.

Au sein des conceptions structurales, le modèle proposé par Larry Squire (1987) repose sur un fonctionnement parallèle de la mémoire humaine, qui oppose la mémoire non déclarative à la mémoire déclarative. Squire a par la suite, proposé une taxonomie plus précise dans laquelle la mémoire déclarative ou explicite est opposée à un ensemble des capacités d'apprentissage et des mémoire non déclaratives allant de la mémoire procédurale au mémoires non associatives en passant par les apprentissages perceptifs et le conditionnement classique (Jaffard, 2011) (Figure.3).

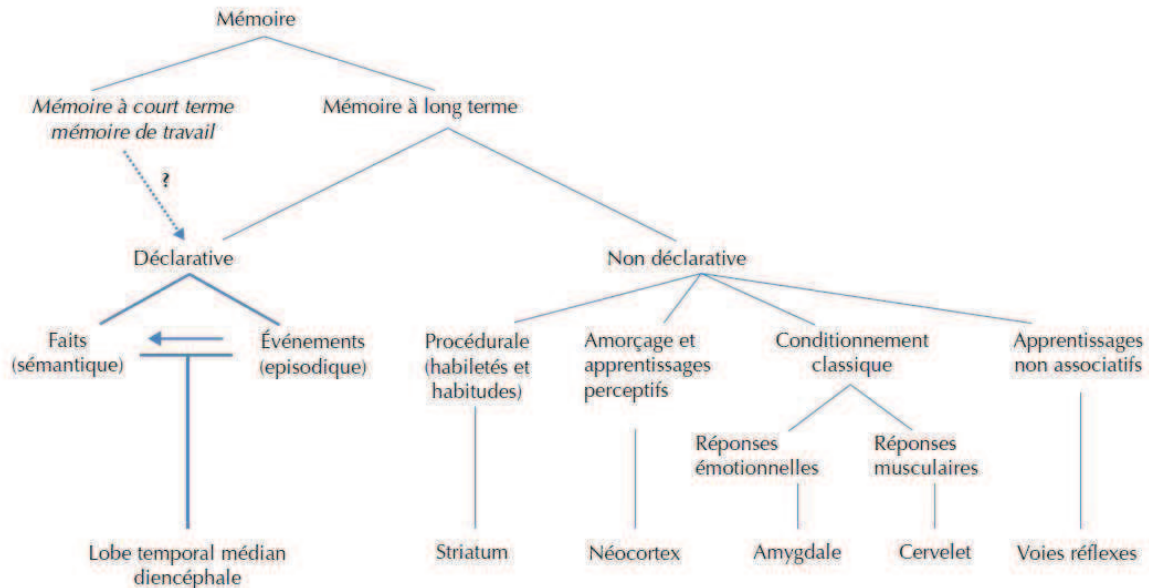


Figure 3 : Taxonomie des systèmes de mémoire selon Squire d'après Jaffard 2004

Dans ce modèle on peut remarquer deux éléments constants. Le premier est l'existence d'un lien très étroit entre d'une part la mémoire des faits (sémantique) et la mémoire des événements (épisodique) et d'autre part le lobe temporal médian (LTM). De plus, par rapport au modèle SPI, dans lequel les informations entrent en mémoire épisodique à travers la mémoire sémantique, c'est l'inverse qui a lieu dans la taxonomie proposée par Squire ou la mémoire sémantique occupe la position hiérarchique la plus élevée. L'acquisition de nouvelles connaissances en mémoire sémantique ne peut être que le produit 'decontextualisé' de la mémoire épisodique.

En ce qui concerne les bases neurales des systèmes mnésiques, ce modèle considère le LTM comme un système intégré dans lequel la mémoire sémantique antérograde et la mémoire épisodique ne sont pas facilement dissociables par des lésions sélectives internes à la structure. Les prédictions issues de ce modèle ont fait l'objet d'un certain nombre de critiques au sein de la communauté scientifique. Par exemple, il considère que tout type d'apprentissage et de mémoire, qui dépend de l'hippocampe, est conscient {Smith, 2008 #1532}. Il conteste également l'idée, actuellement très débattue, selon laquelle la mémoire à court terme (MCT) serait totalement indépendante du fonctionnement du LTM.

1.3.2 Critique du modèle de Tulving : le Modèle à Entrées Multiples de Hodges

Les critiques de Hodges et de ses collaborateurs (Hodges & Graham, 2001) à l'organisation du modèle SPI proposé par Tulving sont principalement focalisées sur le passage à partir du

SRP des informations par la mémoire sémantique pour accéder à la mémoire épisodique. Dans une série d'études, Hodges et ses collaborateurs montrent que des patients atteints de démence sémantique, en début d'évolution, obtiennent des performances normales dans différentes tâches de reconnaissance utilisant du matériel non verbal. Les performances des patients atteints de démence sémantique sont parfaites, quand les stimuli sont strictement identiques lors de la phase d'étude et lors de la phase de test, que ce soit pour des items connus ou non connus. En revanche quand les stimuli ne sont pas identiques lors de la phase d'étude et la phase de test les performances de la reconnaissance sont modulées par le statut sémantique du stimulus : une bonne reconnaissance pour les items connus, mais une reconnaissance perturbée pour les stimuli non connus. Selon ces auteurs, ce pattern de résultats suggère qu'il existe de multiples entrées en mémoire épisodique et que l'information perceptive concernant les items étudiés peut générer un nouvel apprentissage. Ce type d'acquisition est indépendant du système sémantique et est possible pour du matériel non verbal mais non pour des mots (Graham, Patterson, Powis, Drake, & J.R., 2002). Hodges et ses collaborateurs insistent sur le fait que les tâches de reconnaissance peuvent être préservées dans certaines conditions chez des patients ayant des troubles sélectifs de la mémoire sémantique. Ces résultats sont donc en désaccord avec le modèle SPI selon lequel l'acquisition en mémoire épisodique repose nécessairement sur le système sémantique.

Hodges et collaborateurs proposent une hypothèse alternative qu'ils nomment modèle à entrées multiples. Selon cette conception, l'information en provenance du système perceptif (SRP) peut entrer directement en mémoire épisodique et expliquer les performances de reconnaissance normales chez les patients atteints de démence sémantique, tandis que chez les sujets normaux, la mémoire de reconnaissance repose sur des entrées multiples provenant à la fois du système perceptif et du système sémantique (Figure 4).

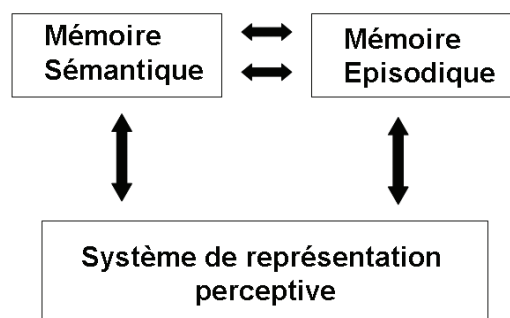


Figure 4 Modèle à entrée multiple de Hodges et collaborateurs (Hodges et Graham, 2001)

Tulving a répondu aux propositions faites par Hodges en clarifiant différentes prédictions issues du modèle SPI (Tulving, 2001a). En premier lieu, selon Tulving, la mémoire peut fonctionner parfaitement à des niveaux inférieurs, indépendamment des systèmes de haut niveau. En accord avec cette perspective, certains apprentissages s'effectuent à un niveau strictement perceptif, sans intervention de la mémoire sémantique ni de la mémoire épisodique. Deuxièmement, il n'existe pas de possibilité dans SPI d'un encodage direct de l'information perceptive dans la mémoire épisodique. Cette prédiction constitue l'élément principal de controverse avec l'équipe de Hodges. Selon Tulving, les tâches de reconnaissance oui-non utilisées dans les études sur la démence sémantique pourraient être liées à la mise en jeu de mémoires perceptives sans médiations sémantiques et épisodiques.

De plus, le modèle SPI prévoit la possibilité d'observer des doubles dissociations entre mémoire épisodique et mémoire sémantique uniquement dans la cadre d'amnésies rétrogrades. Cet aspect est en désaccord avec le modèle de Squire qui prévoit une atteinte conjointe de la mémoire sémantique et de la mémoire épisodique, l'ensemble formant la mémoire déclarative. En revanche les doubles dissociations entre mémoire épisodique et mémoire sémantique dans le cadre des amnésies antérogrades sont totalement proscrites. Selon l'hypothèse hiérarchique de Tulving, quand un patient présente une amnésie antérograde, il peut s'agir d'un trouble à la fois épisodique et sémantique ou d'un trouble strictement épisodique. En revanche une amnésie antérograde sémantique pure n'est pas concevable dans le modèle SPI.

1.3.3 Le modèle MNESIS

Le modèle MNESIS (Memory NeoStructural Inter-Systemic model) (Eustache & Desgranges, 2008) intègre notamment les conceptions de Tulving (2001a) et de Baddeley (2000). Il est focalisé sur les interrelations entre les différents systèmes pour rendre compte du caractère dynamique et reconstitutif de la mémoire humaine. Ce modèle comprend cinq systèmes de mémoire (Figure 5) et respecte l'organisation hiérarchique proposé par Tulving pour la mémoire perceptive, la mémoire sémantique et la mémoire épisodique.

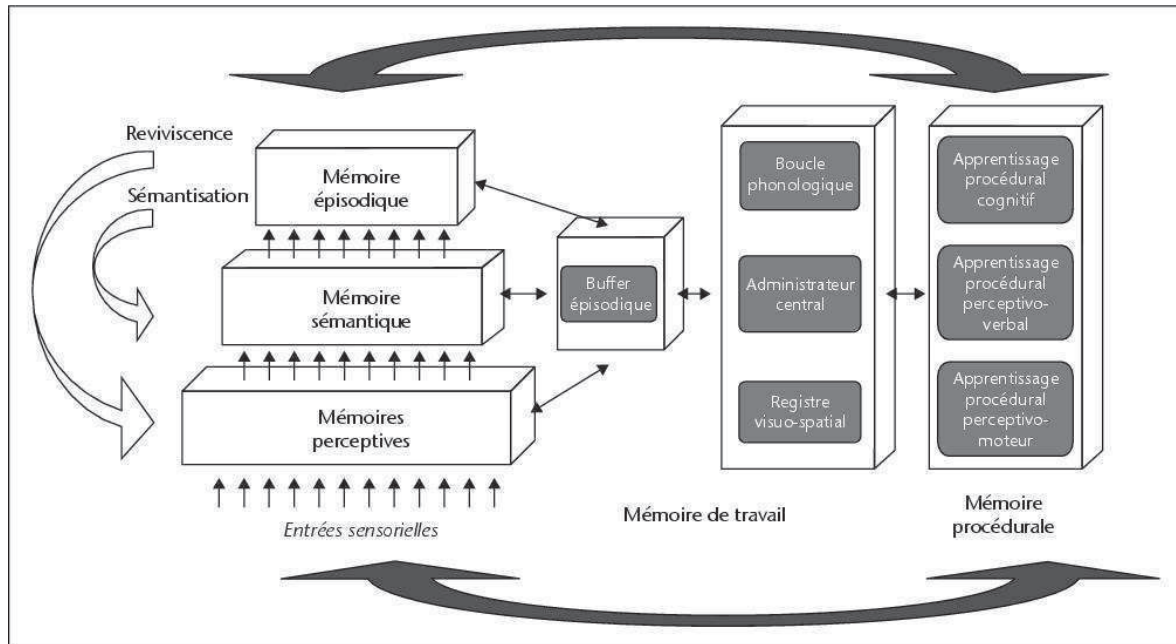


Figure 5 : Le modèle MNESIS (Eustache & Desgranges, 2008)

Les termes de mémoire perceptive sont préférés à ceux de système de représentation perceptive (SRP) qui recouvrent uniquement, selon la définition de Schacter (1994), des expressions non conscientes de la mémoire. Le concept de mémoire perceptive est donc plus large que celui de SRP puisqu'il inclut à la fois les opérations conscientes et inconscientes. A gauche de ces trois systèmes mnésiques figurent deux flèches qui doivent être considérées comme des rétroactions. La flèche (allant de la mémoire épisodique à la mémoire sémantique) désigne le processus de sémantisation des souvenirs, ce qui signifie que les souvenirs ont tendance à se sémantiser au cours du temps. La flèche (qui va de la mémoire épisodique à la mémoire perceptive) est liée aux phénomènes de reviviscence, conscients et inconscients, indispensables à la consolidation mnésique. Ces deux rétroactions permettent d'insister sur le caractère dynamique et reconstitutif de la mémoire, et sur leur corollaire potentiel, les faux souvenirs.

Le modèle MNESIS inclut également la mémoire de travail, avec d'une part, les composantes du modèle classique de Baddeley : administrateur central, boucle phonologique, calepin visuo-spatial et d'autre part, le *buffer* épisodique. Ce *buffer* épisodique occupe une position stratégique dans l'ensemble du modèle. Ces interactions doivent être mieux spécifiées mais elles sont privilégiées avec l'administrateur central et la mémoire épisodique.

A droite du modèle est représentée la mémoire procédurale avec une hiérarchie allant du support d'habiletés motrices et perceptivo-motrices à celui d'habiletés perceptivo-cognitives et cognitives. Les liens avec les mémoires perceptives sont privilégiés pour la mémoire

procédurale perceptivo-motrice et avec les systèmes déclaratifs pour la mémoire procédurale cognitive.

Le modèle MNESIS conserve donc l'organisation originale des trois systèmes de représentation à long terme, mais y adjoint des rétroactions qui permettent de mieux rendre compte du caractère dynamique et reconstitutif de la mémoire humaine. Il intègre également des interactions nouvelles entre ces trois systèmes et d'une part, la mémoire de travail, en adoptant en cela les récents développements présentés par Baddeley (2000) et d'autre part la mémoire procédurale, en faisant référence aux théories de l'apprentissage élaborées en psychologie cognitive.

1.4 L'apport de la pathologie de la mémoire à la distinction épisodique/sémantique

La distinction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique a été largement supportée par des études réalisées chez des patients présentant des 'doubles dissociations', c'est-à-dire un déficit sélectif à un des deux systèmes mnésiques avec la relative préservation de l'autre système. Nous décrivons ci-dessous les troubles mnésiques caractéristiques du syndrome amnésique de type lésionnel ainsi que les troubles de mémoire typiques des maladies neurodégénératives, en particulier de la Maladie d'Alzheimer et de la Démence sémantique. Ces pathologies recouvrent un intérêt majeur dans le cadre de la distinction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique. Nous passerons ensuite à la description des études neuropsychologiques centrées sur la question spécifique de l'interdépendance entre ces deux systèmes mnésiques.

1.4.1 Le syndrome amnésique lésionnel

Le syndrome amnésique peut être défini comme un ensemble clinique, de cause organique, centré sur un déficit de la mémoire disproportionné par rapport à d'éventuels autres troubles cognitifs également présents (Nicolas, 2000). Les syndromes amnésiques sont nombreux et présentent des origines étiologiques très variées. Malgré leurs différentes origines du point de vue lésionnel, ils présentent des traits caractéristiques communs dont les plus saillants sont : une amnésie antérograde (incapacité plus ou moins sévère à se souvenir d'événements récents

survenus depuis le début de la maladie) et une amnésie rétrograde (perte plus ou moins étendue de souvenirs antérieurs à l'évènement pathologique). Cependant, malgré l'altération plus ou moins sévère de leur mémoire rétrograde, les amnésiques ont conservé leur stock culturel (connaissances générales sur le monde, langage, règles de syntaxe, signification des concepts,...). De plus, en dépit du grave déficit antérograde, ces patients n'ont pas perdu pour autant toutes leurs facultés mnésiques comme en témoigne la préservation relative de leur capacités en mémoire à court terme.

Ces syndromes amnésiques, consécutifs à des lésions cérébrales, doivent être différenciés des amnésies psychogènes (ou fonctionnels). D'étiologies diverses, ils peuvent être classés en deux grands types. Le syndrome amnésique diencephalique se caractérise par une atteinte des structures diencephaliques touchant notamment les corps mamillaires et/ou le noyau dorso-médians du thalamus. Ce syndrome amnésique a pour prototype le syndrome de Korsakoff dont l'étiologie la plus fréquente est l'éthylisme chronique. Ce type de patients présente une amnésie antérograde avec une période d'amnésie rétrograde assez sévère auxquelles s'associent des confabulations, des fausses reconnaissances, une désorientation spatiale et une anosognosie. L'amnésie de type diencephalique peut aussi s'observer chez des patients porteurs de lésions thalamiques ou d'une tumeur au niveau du troisième ventricule.

L'autre grand profil du syndrome amnésique, appelé syndrome bi-hippocampique, a été observé au cours de lésions bilatérales de la région interne des lobes temporaux, lésions incluant la circonvolution de l'hippocampe et le noyau amygdalien. Les observations initiales sont dues au chirurgien canadien William Beecher Scoville (1906-1984) qui pratiqua au début des années 1950 une ablation des lobes temporaux dans le but d'éliminer chez certains patients une épilepsie grave et pharmaco-résistante. Scoville et Milner (1957) ont décrit les premiers cas de patients ayant développé un important syndrome amnésique survenu à la suite d'une lobectomie temporale bilatérale. Un de leurs patients a été longuement étudié par Brenda Milner et est rentré dans l'histoire de la neurologie sous les initiales de son nom : H.M. Ce patient présentait une dissociation très nette entre une mémoire à court terme préservée et une mémoire à long terme fortement perturbée. Cette dissociation a contribué à l'élaboration des différents modèles cognitifs de la mémoire développés par la suite.

Une vaste partie des études concernant le dysfonctionnement de la mémoire épisodique dans le syndrome amnésique a été centrée sur la distinction entre le processus de récupération et de familiarité. Dans le cadre du '*Dual process models of recognition memory*' (Jacoby & Dallas, 1981), la récupération ('*recollection*') serait un processus cognitif constructif non-automatique, qui permettrait à l'individu de récupérer des informations de son propre passé de

façon consciente. La familiarité serait en revanche un processus cognitif de récupération non conscient et automatique, qui ne nécessite pas l'intervention des ressources attentionnelles. La distinction entre ces deux processus a été largement étudiée en comparant les performances des patients amnésiques obtenues dans des tâches de récupération à celles obtenues dans des tâches de reconnaissance. Yonelinas et collaborateurs (Yonelinas, Kroll, Dobbins, Lazzara, & Knight, 1998) en se basant sur une révision de la littérature et sur ses propres données ont conclu que bien que les patients amnésiques soient déficitaires dans les deux processus par rapport aux sujets sains, le processus de familiarité est significativement moins atteint par rapport à la récupération. En contraste avec ces résultats, une autre partie de la littérature a démontré que ces deux processus seront atteints de façon équivalente chez les patients amnésiques (Squire & Knowlton, 1995). De plus, la plupart des observations sur le plan clinique et expérimental ont montré que les patients amnésiques ont une capacité préservée de récupération de l'information en mémoire sémantique. Le lobe temporal médial ne serait donc pas nécessaire pour le rappel d'information en mémoire sémantique.

Le patient H.M fut testé vingt fois entre 1953 et 2000 sur différents test de mémoire sémantique et ses performances révèlent une connaissance sémantique complètement préservée et qui n'avait pas été affectée par la chirurgie subie par le patient. Ces observations ont donc démontré que le lobe temporal médial n'est pas nécessaire pour la récupération de l'ensemble des connaissances sémantiques. En revanche, elles ne révèlent pas la région neuro-anatomique qui sous-tendrait la récupération en mémoire sémantique.

Pour répondre à cette question, une grande partie des études a été réalisée sur la démence sémantique. La démence sémantique est une pathologie neurodégénérative qui est caractérisée par une relative préservation de la mémoire épisodique et un déficit isolé de la mémoire sémantique au premier plan. Les patients atteints de démence sémantique présentent une atrophie du cortex temporal antéro-latéral, avec une relative préservation des structures du lobe temporal médial. Nous décrirons plus en détails les études neuropsychologiques concernant la démence sémantique dans le paragraphe suivant.

D'autres études ont été réalisées chez des patients amnésiques avec des lésions restreintes à l'hippocampe et des patients avec des lésions supplémentaires au niveau du néocortex temporal (Schmolck, Kensinger, Corkin, & Squire, 2002). Ces études confirment le fait que les patients avec lésion de l'hippocampe ne démontrent pas de déficit en mémoire sémantique. En revanche, les patients avec une extension de l'atteinte cérébrale aux lobes temporaux antérieurs montrent des troubles de mémoire sémantique. De plus, la gravité de ses troubles est corrélée avec l'extension de la lésion du cortex temporal latéral.

1.4.2 Le syndrome amnésique dans les pathologies neurodégénératives : la Maladie d'Alzheimer et la Démence sémantique

Le syndrome amnésique représente un des symptômes de premier plan dans le cadre des pathologies neurodégénératives, en particulier dans la maladie d'Alzheimer (MA) et la Démence sémantique (DS). Après une brève description des ces deux pathologies nous décrirons plus en détail le dysfonctionnement des systèmes de mémoire caractéristique de ces pathologies.

La Maladie d'Alzheimer

C'est en 1906, lors d'une réunion de psychiatres allemands, à Tübingen qu'Alois Alzheimer décrit l'observation d'une femme de 51 ans qui a présenté un délire de jalousie suivi d'une "désintégration " des fonctions intellectuelles. Grâce à des techniques de coloration, l'examen au microscope du cerveau de la patiente a révélé la présence, dans le cortex cérébral, de lésions analogues à celles de la démence sénile, **les plaques séniles**, associées à des lésions jusque-là inconnues, caractérisées par des amas anormaux de fibrilles dans les neurones, **les dégénérescences neurofibrillaires** (Figure 6). Peu de temps après ces observations, la communauté médicale de l'époque donna à cette nouvelle maladie le nom de son « découvreur », la maladie d'Alzheimer.

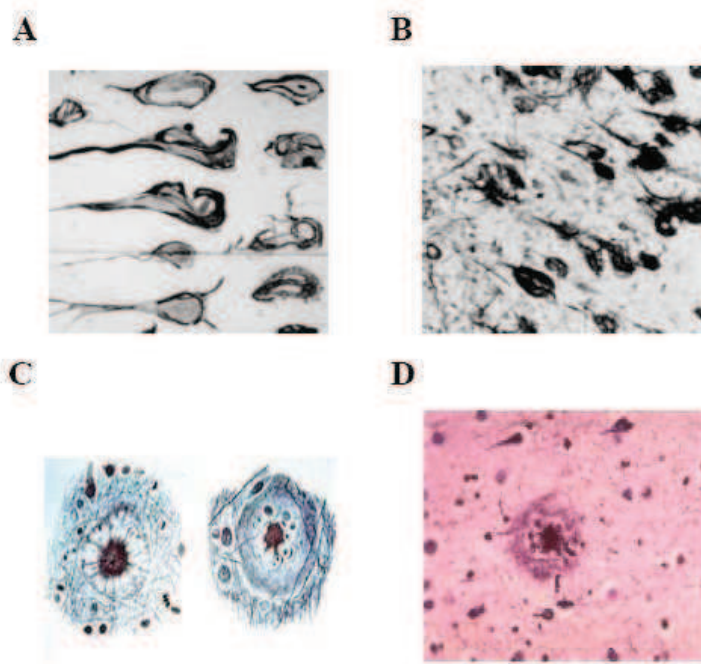


Figure 6 : Les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. A) Schémas originaux des études histologiques du docteur Alois Alzheimer démontrant la présence de lésions (obscurcissement) intracellulaires (enchevêtrements). B) Enchevêtrements neurofibrillaires visualisés avec des nouvelles techniques de coloration et d'observation. C) Schémas originaux des études histologiques du docteur Alois Alzheimer démontrant la présence de corps circulaires à allure fibrillaire avec un noyau dense (plaques). D) Visualisation contemporaine, par technique de coloration au Rouge Congo (« Congo Red »), d'une plaque amyloïde (sénile). La région dense centrale (et sa périphérie) est principalement constituée de peptides Aβ42 insolubles. (Images du site internet www.alzheimer-montpellier.org).

Selon les estimations, en France environ 400.000 personnes seraient atteintes de la maladie, l'incidence serait de 110.000 nouveaux cas par an, dont les 2/3 surviennent chez des sujets de plus de 80 ans. En effet, avec l'augmentation et le vieillissement de la population, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement, le nombre de cas de maladie d'Alzheimer va continuer à s'accroître. Outre l'âge, le sexe féminin et le faible niveau d'éducation sont des facteurs de risque de la Maladie d'Alzheimer confirmé par de larges études prospectives (Launer et al., 1999). Dans environ 5 % des cas, la maladie d'Alzheimer est liée à un facteur héréditaire et se déclenche précocement, avant 60 ans. Cette forme de maladie est appelée "maladie d'Alzheimer familiale".

De nombreux progrès ont été réalisés dans le domaine du diagnostic. A l'heure actuelle, il repose sur la combinaison de signes cliniques, de tests neuropsychologiques et de techniques d'imagerie cérébrale. Cependant, aucune de ces techniques n'est capable de détecter les troubles ou les lésions à des stades précoces. Aujourd'hui encore, le seul diagnostic définitif ne peut être établi que lors d'un examen *post mortem*. Le diagnostic repose sur des critères cliniques d'exclusion d'autres pathologies. Les critères cliniques formels sont ceux du DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric

Association, 1994) et les critères **NINCDS-ADRDA** (*National Institute Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorder Association*) (McKhann et al., 1984). Les critères NINCDS-ADRDA seront ici particulièrement développés, puisque ce sont les critères que nous avons utilisés pour l'inclusion dans notre groupe de patients atteints de MA « probable ».

Les critères pour le diagnostic clinique de « **maladie d'Alzheimer probable** » proposés par le **NINCDS-ADRDA** (McKhann et al., 1984) sont les suivants :

- une démence diagnostiquée sur les données de la clinique et documentée par le Mini Mental State Examination (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) ou autres et confirmée ultérieurement par des tests neuropsychologiques appropriés,
- des altérations portant sur au moins deux fonctions cognitives dont la mémoire,
- une altération progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives,
- l'absence de troubles de conscience,
- une survenue entre 40 et 90 ans le plus souvent au-delà de 65 ans,
- l'absence de désordre systémique,
- une détérioration progressive : aphasie, apraxie, agnosie,
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement.

Toujours selon le **NINCDS-ADRDA**, les critères pour le diagnostic de « **maladie d'Alzheimer confirmée** » sont :

- les critères cliniques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer probable ;
- la mise en évidence d'altérations histopathologiques caractéristiques obtenus par biopsie ou autopsie.

Les critères décrits ci-dessus ont été discutés par Dubois et al. (Dubois et al., 2007). Les auteurs proposent de nouveaux critères pour le diagnostic de « maladie d'Alzheimer probable » qui incluent la phase pré-déméntielle. Ces critères proposent d'associer au déficit de mémoire épisodique, la présence d'un des traits favorables suivants : une atrophie du lobe temporal interne ou une anomalie du taux de biomarqueurs dans le liquide céphalorachidien ou un pattern spécifique d'imagerie fonctionnelle en Tomographie à émission de positrons (TEP) ou, dans le cas d'une MA familiale, une mutation autosomale dominante. De nouveaux critères sont également proposés pour le diagnostic de « maladie d'Alzheimer confirmée ».

Le profil cognitif ‘typique’ de la MA comprend des troubles portant notamment sur :

- la **mémoire** touchant tous les processus : encodage, rappel, stockage et consolidation. (Le faible bénéfice de l’indigage pour le rappel des informations, et surtout l’importance de l’oubli en rappel différé sont très évocateurs)
- les **fonctions exécutives**,
- les **aspects lexico-sémantiques du langage**, oral et écrit : manque du mot, paraphasies, dysorthographe, alors que les aspects phonologiques et syntaxiques sont préservés,
- les **fonctions visuo-spatiales** : désorientation spatiale, apraxie visuo-constructive
- les **praxies gestuelles** : difficultés précoces à imiter des gestes non significatifs

Nous abordons ci-dessous en détail les troubles de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique dans la MA, car ces deux systèmes de mémoire recouvrent un intérêt majeur dans le cadre de cette thèse.

La Mémoire épisodique dans la Maladie d’Alzheimer

La mémoire épisodique se réfère au souvenir et à la prise de conscience des événements qui ont été personnellement vécus dans un contexte spatio-temporel particulier. Dans la MA, les troubles de mémoire épisodique représentent le symptôme majeur et sont généralement suffisamment sévères pour perturber la vie quotidienne du patient. En effet, ces troubles s’expriment sous la forme de difficultés à se souvenir des événements de l’actualité récente ou d’oublis divers, comme par exemple la prise de médicaments, le paiement des factures, l’endroit où l’on a rangé ses clés, etc.

En pratique clinique, un des tests les plus utilisés pour évaluer le dysfonctionnement de la mémoire épisodique est celui de Grober et Buschke (Grober & Buschke, 1987), traduit dans sa version française par Van der Linden (Van Der Linden, Coyette, Pointreud, Kalafat, & al., 2004). Il s’agit d’un test avec matériel verbal, qui permet d’évaluer de façon spécifique les différents processus impliqués dans la mémorisation. L’adaptation française qui a fait l’objet de l’étalonnage effectué en partie par le GREMEM (Groupe de réflexion sur l’évaluation de la mémoire) a donné lieu à l’épreuve du Rappel libre/Rappel indicé 16 items : *RL/RI-16*.

Cette tâche comprend d’abord une phase de contrôle de l’encodage, au cours de laquelle les sujets doivent dénommer l’item (parmi les quatre présentés) correspondant à la catégorie sémantique qui leur est fournie en indice (par exemple : ‘quel est le sport ?’: ‘le judo’). Cette

procédure d'encodage est administrée pour les 16 items, appartenant à seize catégories sémantiques différentes. Cette phase d'étude est suivie par trois essais de rappel. Pour chaque essai, les sujets doivent rappeler le plus d'items possible (c'est la condition du rappel libre). Le neuropsychologue fournit un indice catégoriel (le même que celui de l'encodage) pour les items non rappelés en rappel libre (c'est la condition rappel indicé). Ensuite une phase de reconnaissance est administrée, pendant laquelle le patient doit reconnaître les items appartenant à la liste parmi des distracteurs. En outre, un rappel libre et un rappel indicé sont proposés après un délai de vingt minutes pour évaluer les capacités de consolidation.

Plusieurs auteurs ont utilisé cette procédure afin de mieux comprendre les troubles des patients Alzheimer (Ergis, Van Der Linden, & Deweer, 1994; Tounsi et al., 1999). Ces études rapportent généralement une performance déficitaire en rappel libre et une capacité altérée à bénéficier de l'indigage sémantique chez les patients Alzheimer, par rapport à des sujets âgés normaux.

Différentes hypothèses ont été proposées pour essayer d'expliquer les mécanismes sous-jacents au déficit en mémoire épisodique dans la MA :

- *L'Hypothèse d'un trouble de l'encodage :*

La plupart des études ayant exploré l'hypothèse d'un trouble de l'encodage dans la MA ont abordé la question à partir de la conception des 'niveaux de traitement' (Craik & Lockhart, 1972). Cette conception postule que le traitement d'une information peut s'effectuer de façon 'superficielle' (par exemple lorsqu'on analyse les caractéristiques perceptives du matériel) ou 'profonde' (lorsqu'on analyse les caractéristiques sémantiques du matériel) et que la force de la trace mnésique est directement reliée à la profondeur du traitement effectué sur les stimuli à apprendre. Différentes études ont montré que les sujets âgés sains obtiennent de meilleures performances en rappel pour une liste de mots reliés sémantiquement, en revanche les patients atteints de MA n'arrivent pas à bénéficier de la profondeur de l'encodage (Dalla Barba & Goldblum, 1996; Goldblum et al., 1998).

- *L'Hypothèse d'un trouble du stockage*

Les études qui ont exploré cette hypothèse ont apprécié le taux d'oubli de l'information en fonction du délai entre l'encodage de l'information et sa récupération. La majorité des ces études a rapporté un taux d'oubli anormalement rapide dans la MA tant dans des paradigmes expérimentaux que dans des tests à usage clinique (Lekeu & Van Der Linden, 2005). Afin de s'assurer que la performance en rappel différé n'est pas simplement le reflet d'un niveau d'acquisition plus faible chez les patients, certaines études ont égalisé le

niveau d'apprentissage initial des patients avec celui des sujets contrôle en allongeant le temps d'exposition des patients (Salmon, 2000). Même dans ces conditions, les patients ont un taux d'oublis anormalement rapide.

- *L'Hypothèse d'un trouble de la récupération*

Afin de voir si les déficits mnésiques des patients Alzheimer sont la conséquence de perturbations touchant plutôt l'encodage ou la récupération de l'information, plusieurs auteurs ont comparé les performances des patients à des tests de rappel libres avec celles obtenues à des tests de reconnaissance ou de rappel indicé. La logique sous-jacente à cette démarche est de considérer qu'un trouble affectant spécifiquement le rappel en présence d'une performance normale en reconnaissance constitue un indice en faveur d'un déficit de récupération. Quelques études rapportent que les performances en reconnaissance des patients atteints de MA sont moins altérées que les performances en rappel libre, suggérant que le déficit affecte surtout l'étape de la récupération de l'information (Bartok et al., 1997; Brandt, Crowin, & Krafft, 1992). Par contre, d'autres études relatent un déficit aussi important dans les tâches de rappel que dans les tâches de reconnaissance (Bäckman, Small, & Fratiglioni, 2001; Delis et al., 1991), ce qui témoignerait d'un trouble déjà présent à l'étape d'encodage de l'information.

La Mémoire sémantique dans la Maladie d'Alzheimer

Le système de mémoire sémantique semble être mieux préservé dans la phase débutante de la maladie, où le déficit de mémoire épisodique est au premier plan. Toutefois il est communément admis que les patients Alzheimer sont déficients dans de nombreuses tâches mettant à l'épreuve l'intégrité de la mémoire sémantique. Ce qui reste controversé, c'est le stade et la régularité avec lesquels ce déficit se manifeste dans l'évolution de la maladie. On a longtemps soutenu que ce déficit ne survient qu'au stade avancé de la maladie. Néanmoins, différentes études suggèrent que la mémoire sémantique peut être déficiente dès la phase initiale de la maladie (Chainay, 2005).

Les discussions sur la nature du déficit de la mémoire sémantique chez les patients atteints de Maladie d'Alzheimer n'ont pas donné à ce jour de réponse définitive, mais on peut distinguer deux hypothèses principales. Selon une première hypothèse le défaut serait lié à la dégradation progressive des connaissances sémantiques, en revanche selon la deuxième hypothèse un déficit d'accès au stock des connaissances sémantiques serait à l'origine des perturbations de mémoire sémantique chez ses patients (Chainay, 2005).

L'appréciation de l'intégrité de la mémoire sémantique se fait à l'aide de plusieurs tests, par exemple, dénomination des objets, définition des objets d'après leur nom, énumération d'exemplaires d'une catégorie (ex. animaux, fruits etc.). L'incapacité à dénommer des objets familiers constitue l'un des symptômes les plus fréquemment notés dans la Maladie d'Alzheimer (Silveri, Daniele, Giustolisi, & Gainotti, 1991; Warrington, 1975). Ces troubles de dénomination ont été attribués à une érosion des connaissances sémantiques (Hodges, Salmon, & Butters, 1990). Toutefois il faut noter que certains auteurs considèrent que les troubles de dénomination dans la MA reflètent soit un problème au niveau du traitement visuo-perceptif (Rochford, 1971) soit un problème de recherche lexicale.

La fluence verbale est une tâche souvent utilisée en clinique afin d'évaluer le fonctionnement de la mémoire sémantique. Cette tâche consiste à évoquer durant une période d'une à deux minutes le plus grand nombre d'items appartenant soit à la même catégorie sémantique (fluence catégorielle) soit commençant par la même lettre (fluence littérale). Différentes études ont rapporté que les patients atteints de Maladie d'Alzheimer sont déficitaires dans les tâches de fluences verbales dès le début de la maladie. Bien que les données de la littérature ne soient pas totalement univoques quant à la différence dans l'atteinte de ces deux types de fluence verbale dans la MA, il semble que ce soit essentiellement la fluence catégorielle qui est déficiente chez ces patients. L'existence d'une telle différence n'est pas sans importance dans la discussion concernant l'origine du déficit sémantique chez ces patients. Selon certains auteurs (Salmon, Heindel, & Lange, 1999) un déficit plus prononcé dans la fluence catégorielle que dans la fluence littérale supporterait l'hypothèse de la perte des connaissances sémantiques dans la Maladie d'Alzheimer. De nombreuses études ont montré une asymétrie des catégories naturelles par rapport aux artefacts dans différentes tâches de mémoire sémantique chez les patients atteints de MA (Hillis & Caramazza, 1991; Warrington & Shallice, 1984).

En résumé, la plupart des études suggèrent que les patients atteints de Maladie d'Alzheimer présentent un déficit de mémoire sémantique, dont l'apparition reste très variable, mais qui serait lié à une détérioration progressive du stock sémantique plutôt qu'à un déficit d'accès.

La Démence sémantique

Les troubles sémantiques progressifs ont été initialement décrits par Pick en 1905, qui a défendu l'idée qu'une maladie dégénérative du cortex pouvait commencer par une sémiologie focale (Pick, 1905). En 1975, Warrington a rapporté trois cas de patients présentant une atrophie temporale gauche associée à des troubles progressifs de la mémoire sémantique

(Warrington, 1975). En 1982, Mesulam décrit le premier tableau d'atrophie focale, l'aphasie progressive primaire (APP), en insistant sur le fait qu'une fonction peut longtemps s'altérer de manière isolée et en émettant l'idée que le cadre nosologique, dans lequel s'inscrivent les symptômes focaux, peut se démarquer des maladies dégénératives classiques, en particulier de la maladie d'Alzheimer (Mesulam, 1982). Dans sa lignée, en 1989, Snowden et al., à partir de l'observation de 3 patients, ont proposé le terme de Démence Sémantique (DS) pour décrire une affection dégénérative caractérisée par une atrophie temporale asymétrique, qui se traduit cliniquement par une atteinte prédominante de la mémoire sémantique et des troubles comportementaux au second plan (Snowden, Goulding, & Neary, 1989).

Depuis son individualisation, le concept de DS a toujours suscité des discussions entre ceux qui la considèrent comme une entité autonome et ceux pour qui elle n'est qu'une forme particulière d'aphasie progressive ou de démence fronto-temporale (DFT). Cependant, la DS mérite d'être individualisée du fait de son évolution parfois très particulière, et de l'intérêt qu'elle représente pour la connaissance du fonctionnement cognitif humain (Belliard et al., 2007). D'une réunion de consensus est né le concept de dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) réunissant les trois entités (DS, APP et DFT) au sein d'un même cadre nosologique (Neary et al., 1998).

Sur le plan neuro-anatomique, la DS s'accompagne d'une atrophie focale progressive de la partie antérieure des lobes temporaux. Cette atrophie est dans la majorité des cas asymétrique, c'est-à-dire pouvant prédominer dans l'un ou l'autre des hémisphères, mais elle est généralement présente à gauche dans la phase initiale de la maladie. Les études en imagerie cérébrale ont permis de mettre en évidence la progression des atteintes cérébrales avec l'évolution de la maladie. L'atrophie corticale part ainsi de ce « focus » temporal antérieur gauche pour s'étendre vers les régions antérieures et postérieures de l'hémisphère droit, pour envahir progressivement les régions frontales (le cortex orbito-frontal ventro-médial et postérieur, (Edwards-Lee et al., 1997).

En outre, les atteintes progressives de l'amygdale et des régions frontales rendent compte du développement de symptômes comportementaux chez ces patients (liés à l'implication des lobes frontaux dans la régulation du comportement) et des difficultés dans la reconnaissance des expressions faciales, liées au rôle de l'amygdale dans le traitement des émotions (Seeley et al., 2005). Certaines études menées en tomographie par émission de positon (TEP) rapportent un hypométabolisme du lobe temporal gauche, selon un gradient antéro-postérieur, en particulier au niveau du pôle temporal et du gyrus temporal inféro-postérieur gauche. L'hippocampe semble être épargné. Cependant Galton et al (2001) ont effectué une étude

volumétrique du pôle temporal et de la formation hippocampique auprès d'un groupe de patients atteints de MA, un groupe de patients DS et un groupe témoin. Les résultats ont montré l'existence d'une atrophie hippocampique associée à l'atrophie du néocortex temporal inférieur chez les DS. Toutefois, la diminution du volume de l'hippocampe n'est pas systématiquement retrouvée dans le cadre de la DS. Cela expliquerait la préservation relative de la mémoire épisodique chez la plupart des patients.

Les patients sont conscients de leur trouble et se plaignent spontanément de leur mémoire ou de leur langage. Généralement, les troubles de mémoire ne sont pas liés à l'oubli des événements récents, mais plutôt à une difficulté à trouver les mots, à comprendre certains termes ou à reconnaître les personnes. Parfois, la plainte concerne plus spécifiquement les personnes et se traduit par une difficulté à les identifier à partir de leur nom et/ou de leur visage. Le trouble de mémoire sémantique est la caractéristique principale de la DS, les atteintes des systèmes de mémoire seront décrites plus en détail dans le paragraphe suivant. Le langage conversationnel du patient est fluide, sans trouble phonologique ou syntaxique. En conversation, le manque du mot est variable, mais peu important si le patient est vu très tôt. Le patient échoue dans les tests de dénomination. Pour certains items, le patient semble bien reconnaître l'image mais n'a aucune idée du nom correspondant et ce nom lui semble étrange lorsque l'examineur le lui fournit. Pour d'autres items (en particulier pour les célébrités ou les animaux exotiques), cet échec s'explique par un défaut d'identification de l'image. S'il peut deviner la catégorie à laquelle appartient l'item (c'est un animal ou un aliment), il ne peut répondre aux questions portant sur ses caractéristiques spécifiques (son habitat, sa provenance, etc.). En effet, la perte du sens des mots n'est que la première étape d'un processus aboutissant à la disparition progressive du concept correspondant, ce qui se traduit par l'apparition d'une agnosie sémantique des objets et des personnes. L'agnosie touche avant tout les concepts peu familiers (par exemple les animaux sauvages par rapport aux animaux domestiques, les célébrités par rapport aux personnes de l'entourage, Beillard, 2007). D'autres phénomènes pathologiques peuvent être observés en dénomination comme des paraphasies sémantiques, l'item cible étant substitué par le nom de la catégorie (ex. c'est un animal) ou par le nom d'un exemplaire de la catégorie servant pour tous les autres (ex. c'est un chien... désignant tous les animaux).

L'étude du langage écrit permet d'objectiver une dyslexie et une dysgraphie de surface, qui peuvent être absentes aux toutes premières phases de la maladie, mais apparaissent rapidement. Par contre, les capacités syntaxiques phonologiques et grammaticales restent longtemps conservées. Les autres capacités cognitives sont intactes même après plusieurs

années d'évolution. On ne retrouve pas de trouble praxique (sur les gestes non symboliques dénués de sens) et visuo-constructif, ni de trouble visuo-spatial ou perceptif. Les performances aux tests exécutifs sont variables, en fonction du degré d'évolution. En outre, les capacités de raisonnement non verbal restent longtemps préservées. Les patients atteints de DS peuvent aussi présenter des troubles du comportement. Souvent, l'entourage décrit d'emblée des modifications caractérielles (tendance à l'égoïsme et à la rigidité mentale). Secondairement, peuvent apparaître des comportements franchement pathologiques : comportements répétitifs, désinhibition sociale ou sexuelle, modifications du comportement alimentaire, etc.

Mémoire épisodique et Mémoire Sémantique dans la Démence sémantique

La DS se caractérise par une perte progressive des souvenirs sémantiques, en revanche, les mémoires autobiographique et épisodique semblent être relativement préservées. Il n'y a pas de syndrome amnésique au sens clinique du terme, c'est-à-dire d'oubli des événements récents ni de désorientation spatio-temporelle. Il apparaît que la perte des souvenirs sémantiques est initialement sélective. Les souvenirs épisodiques récents restent préservés, mais certaines études ont montré que les souvenirs épisodiques plus anciens sont perdus, suggérant l'existence d'un gradient temporel d'amnésie classique (Graham & Hodges, 1997; Snowden et al., 1996). Dans les tests de mémoire autobiographique, les patients atteints de DS présentent une bonne performance de rappel pour les événements récents. En revanche, ils ont des difficultés pour les souvenirs plus anciens (ils présentent donc un gradient temporel inverse par rapport à la MA). Néanmoins, ces patients semblent capables d'acquérir de nouvelles connaissances épisodiques. Dans une étude de Graham et al (1997), les performances de reconnaissance d'objets d'un groupe de patients avec DS étaient normales. Dans une étude de Simon et al. (2001), les capacités de reconnaissance des visages ont été étudiées chez des patients atteints de DS. Il apparaît que ces patients avaient de bonnes performances dans la reconnaissance des visages célèbres lorsque la même photographie est utilisée lors des phases d'étude et de test, même s'ils étaient incapables de fournir des informations sémantiques sur la personne célèbre. Par contre, ils avaient des difficultés à reconnaître les visages de ces personnes qui leur semblaient inconnues, lorsque des photographies différentes étaient utilisées dans la phase d'étude et de test. Ces données, qui indiquent que l'acquisition de souvenirs épisodiques pourrait être possible alors que la mémoire sémantique est altérée, contredisent le modèle proposé par Tulving. Cependant

Tulving (2001a) ne pense pas que ces résultats invalident son modèle : ils pourraient être induits tout simplement par un effet plafond.

Pour conclure la Maladie d'Alzheimer à son stade débutant, qui affecte sélectivement la mémoire épisodique ainsi que la Démence sémantique, qui entraîne une altération sélective de la mémoire sémantique, représentent deux modèles privilégiés dans le cadre des pathologies neurodégénératives pour conforter une dichotomie considérée comme classique au sein de la mémoire déclarative. En outre les deux affections s'opposent également par des gradients temporels inverses l'un de l'autre en ce qui concerne l'amnésie : les souvenirs personnels récents sont relativement préservés dans la Démence Sémantique, ce qui contraste avec le pattern retrouvé dans la Maladie d'Alzheimer, qui épargne les souvenirs anciens.

1.4.3 Etudes neuropsychologiques sur l'interdépendance entre mémoire épisodique et mémoire sémantique

Un nombre important d'études ont été focalisées sur la question de l'interdépendance entre mémoire épisodique et mémoire sémantique pendant l'encodage d'une information en mémoire, ainsi que pendant la récupération de cette information. Les premières études concernant la question de l'interdépendance entre ces deux systèmes lors de la phase d'encodage ont été centrées sur le rôle de la mémoire épisodique dans l'acquisition de nouvelles informations sémantiques. Les capacités d'apprentissage en mémoire sémantique sont déficitaires dans l'amnésie classique et ce déficit est corrélé au degré de la lésion du LTM (Verfaellie, 2000). Néanmoins, différentes procédures comme la technique d'apprentissage sans erreur semblent pouvoir faciliter l'acquisition et l'intégration de nouvelles connaissances sémantiques chez les patients amnésiques (Stark, Gordon, & Stark, 2008). Toutefois l'acquisition de ces nouvelles informations reste lente et laborieuse et souvent les nouvelles informations ne sont pas bien intégrées dans le stock sémantique. L'interprétation de ces résultats reste controversée.

D'une part ce type de résultats peut suggérer que l'apprentissage des nouvelles connaissances sémantiques dépendrait de l'intégrité du LTM (Levy, Bayley, & Squire, 2004), mais ce point de vue est en net désaccord avec l'observation de patients amnésiques qui restent capables d'apprendre de nouvelles informations, malgré des lésions importantes de cette région. Selon Greenberg et Verfaellie (2010), le système de mémoire épisodique facilite l'acquisition de nouvelles connaissances sémantiques chez les sujets sains. En cas de lésion du LTM et de déficit subséquent en mémoire épisodique, l'acquisition des connaissances sémantiques reste

possible mais il serait basé seulement sur les structures néocorticales. Par ailleurs, il a été montré qu'une mémoire sémantique préservée facilite l'acquisition de nouvelles informations épisodiques (Kan, Alexander, & Verfaellie, 2009).

D'autres études ont focalisé leur attention sur l'interdépendance entre mémoire sémantique et mémoire épisodique lors de la phase de récupération. Dans ce cadre, Greenberg et al (2009) ont étudié un groupe d'amnésiques avec lésions du LTM comparé à un groupe de sujets sains. La tâche des participants était une tâche de fluence verbale et il leur était demandé de générer des exemplaires appartenant à trois catégories. Une catégorie était liée à la récupération d'éléments autobiographiques et spatiaux (e.g. ustensiles de sa propre cuisine), une autre catégorie était liée à la récupération d'éléments autobiographiques sans information spatiale associée (e.g cadeaux reçus ou donnés pour l'anniversaire) et la dernière catégorie d'évocation n'incluait pas d'éléments autobiographiques ou spatiaux (objets de couleur rouge). Les patients amnésiques étaient déficitaires dans la récupération des éléments autobiographiques. D'autres études ont conclu qu'un déficit en mémoire épisodique pourrait induire une diminution des capacités du stock sémantique (Westmacott, Black, Freedman, & Moscovitch, 2004).

La relation entre mémoire sémantique et mémoire épisodique a été largement étudiée en comparant les performances de reconnaissances des items précédents vue lors d'une phase d'encodage selon la profondeur de l'encodage. La plupart de ces études sont basées sur la théorie de la profondeur de l'encodage (Craik & Lockhart, 1972). Selon cette théorie la profondeur de traitement d'un stimulus peut varier sur un continuum d'opérations d'encodage. Ce continuum va de la simple analyse structurale ou perceptive du stimulus à son analyse sémantique ou conceptuelle plus complexe. La performance mnésique s'avère d'autant plus élevée que ce niveau d'encodage a été profond.

Les études qui ont comparé du point de vue expérimental la mémoire épisodique et la mémoire sémantique à l'intérieur d'un même paradigme, ont montré que la probabilité de reconnaître un item dans la tâche de mémoire épisodique augmente si le même item a été encodé de façon sémantique. Si un encodage sémantique de l'item n'est pas possible à cause d'un déficit de ce système de mémoire, la probabilité de reconnaître un item dans une tâche de mémoire épisodique diminue significativement (Dalla Barba & Goldblum, 1996; Goldblum et al., 1998). Ces résultats sont en faveur d'une organisation hiérarchique de ces deux systèmes de mémoire selon laquelle le fonctionnement de la mémoire épisodique serait dépendant du système de mémoire sémantique.

En contraste avec ces résultats, Dudas et al (2005) utilisent une tâche expérimentale avec des visages visant à étudier la mémoire sémantique, la mémoire épisodique ainsi que la mémoire spatiale associative et démontrent l'absence de relation entre les performances des patients MA et des patients MCI (Mild Cognitive Impairments) entre la tâche de mémoire sémantique (connaissance relative au visage) et la reconnaissance épisodique de ces mêmes visages.

Malgré l'évidence clinique et expérimentale de l'existence d'une interdépendance entre ces deux systèmes de mémoire, la plupart de la littérature reste focalisée sur l'un ou l'autre système mnésique et relativement peu d'études se sont focalisées sur la question de la relation entre ces deux systèmes au niveau anatomo-fonctionnel.

1.5 Neuroanatomie et imagerie fonctionnelle des systèmes de mémoire

Dans la littérature concernant la neuroanatomie de la mémoire, deux grandes approches peuvent être distinguées : une première approche basée sur les données anatomo-lésionnelles des patients amnésiques, qui décrit l'anatomopathologie liée au dysfonctionnement des systèmes mnésiques, et une deuxième basée sur les données issues des études en neuroimagerie fonctionnelles réalisées chez les sujets sains et/ou les patients, qui permet notamment d'étudier les bases neurales du fonctionnement et/ou du dysfonctionnement de la mémoire pendant la réalisation de tâches spécifiques.

Nous décrivons ci-dessous les principales données issues des études anatomo-lésionnelles et de la neuroimagerie fonctionnelle dans la mémoire épisodique et dans la mémoire sémantique.

1.5.1 Données anatomo-lésionnelles

Le rôle de l'hippocampe dans la mémoire épisodique est aujourd'hui bien établi. L'étude du patient 'HM', qui perdit la mémoire suite à une ablation bilatérale de la partie interne des lobes temporaux a été d'une importance capitale pour la compréhension des substrats anatomiques liés aux différents systèmes de mémoire en particulier pour le rôle de l'hippocampe dans la mémoire épisodique. En effet depuis son opération chirurgicale, ce patient était incapable de se souvenir des événements de la vie quotidienne (perte antérograde de la mémoire épisodique). En revanche, la plupart de ses souvenirs anciens – y compris son

autobiographie – et ses connaissances générales semblaient être épargnées ainsi que les facultés d'apprentissage moteur ('mémoire procédurale').

Le terme hippocampe, ou de formation hippocampique, est souvent utilisé sans autre précision pour décrire une région temporale interne. Il s'agit en réalité d'une structure complexe (Figure 7).

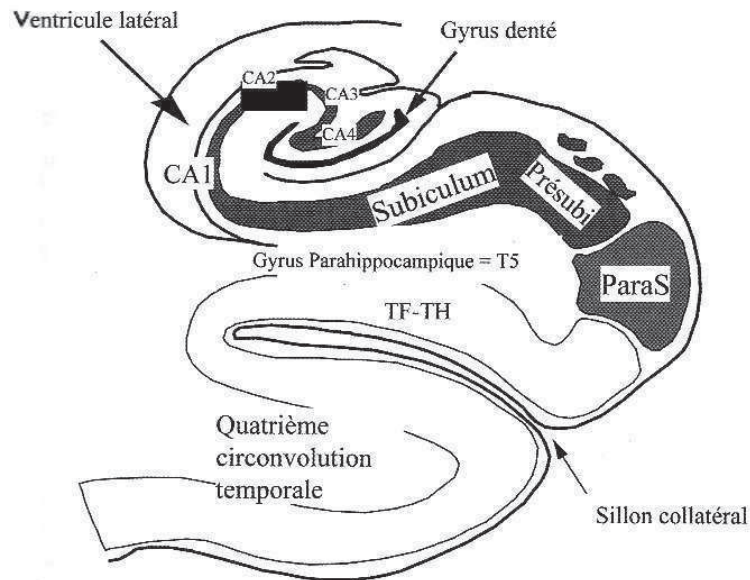


Figure 7 : Coupe vertico-frontale de la formation hippocampique et de l'isocortex contigu. L'hippocampe comprend le gyrus denté et les champs pyramidaux de l'hippocampe numérotés de 1 à 4 : CA (corne d'Amon), d'après (Duyckaerts, 2003).

L'hippocampe repose sur la 5^e circonvolution temporale (ou gyrus parahippocampique) recouverte en partie par le cortex rhinal qui comprend les aires périrhinale et enthorinale. Du cortex enthorinal sont issus des axones qui rejoignent le gyrus denté, partie réceptrice de la formation hippocampique. Une série de synapses connectent le gyrus denté aux champs pyramidaux de l'hippocampe puis au subiculum, comprenant de grandes cellules pyramidales, dont sont originaires les principales efférences. Les champs pyramidaux ont été conventionnellement numérotés de 1 à 4 (CA1-CA4) par Lorente de No en 1934. L'atteinte sélective du système de mémoire épisodique caractéristique de la Maladie d'Alzheimer au stade débutant est souvent accompagnée d'une atrophie des structures du lobe temporal interne, en particulier de l'hippocampe. L'atrophie de la formation hippocampique augmente avec l'évolution de la pathologie. Par ailleurs, comme énoncé précédemment, la présence d'une atrophie au niveau temporal interne constitue l'un des critères proposés par Dubois (2007) pour le diagnostic de la Maladie d'Alzheimer pré-démontielle. L'hippocampe joue certainement un rôle primordial dans la mémoire épisodique. Néanmoins, l'intégration des souvenirs en mémoire épisodique ne se fait pas seulement par le biais de cette structure. En

effet les lobes temporaux et les structures du système limbique interviennent dans la mémorisation des informations grâce au 'Circuit de Papez'.

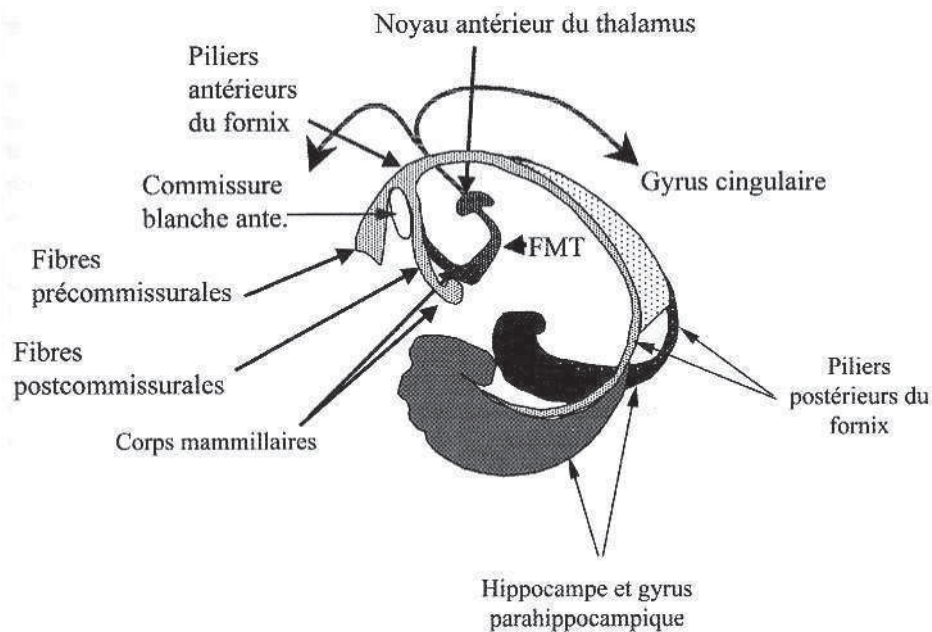


Figure 8 : Le circuit de Papez, d'après (Duyckaerts, 2003)

Il s'agit d'un sous-ensemble des très nombreuses connexions qui existent entre les structures du système limbique. Une information reçue va alors transiter tour à tour par l'hippocampe, le fornix, les corps mamillaires, l'hypothalamus, le noyau antérieur du thalamus, le cortex cingulaire, le cortex entorhinal pour au final, revenir à l'hippocampe (Figure 8). Toute lésion brutale du système de Papez engendre une amnésie avec deux composantes, l'une antérograde qui concerne tout nouveau souvenir quel que soit le mode d'entrée et la forme de présentation (verbale ou visuelle), et l'autre rétrograde d'étendue variable quelquefois assez limitée comme dans les lésions pures de l'hippocampe (Aggleton & Brown, 1999). Des lésions bilatérales des corps mamillaires et des noyaux antérieurs et dorso-médians du thalamus provoquent un syndrome amnésique sévère antérograde et rétrograde accompagné de confabulations. Nous décrirons plus en détail les substrats neuroanatomiques ainsi que le tableau neuropsychologique caractéristique du syndrome amnesico-confabulatoire dans le troisième chapitre de cette thèse.

Concernant la mémoire sémantique, la région cérébrale qui semble être principalement impliquée dans le stockage des connaissances sémantiques est la région temporale inféro-latérale externe. Cette région temporale externe peut être touchée dans le cadre de lésions focales, mais plus généralement dans le cadre des maladies neurodégénératives telle que la Maladie d'Alzheimer ou plus spécifiquement la démence sémantique, qui illustre le mieux

l'atteinte du système sémantique (Hann-Barma, 2004). Dans cette pathologie l'atrophie temporale bilatérale affecte de manière prédominante le lobe temporal gauche, plus précisément le pôle temporal et la partie latérale et inférieure du lobe temporal (aire 20 et 21 de Broadmann).

1.5.2 Données issues de l'imagerie fonctionnelle

L'imagerie cérébrale a apporté de nombreuses données novatrices dans le domaine de la mémoire et notamment dans la distinction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique (voir Desgranges, 2003 pour une revue). L'utilisation de l'imagerie fonctionnelle cérébrale chez les sujets sains constitue une approche fondamentale dans le domaine de la neuroanatomie de la mémoire, car cette méthode permet d'obtenir 'directement' des informations sur l'anatomie fonctionnelle normale des processus cognitifs. Dans ces dernières années, la mémoire a fait l'objet de très nombreuses études en tomographie par émission de positrons (TEP) et en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). L'objectif de ce paragraphe est de proposer une synthèse, sans doute non exhaustive, des principales études réalisées en neuroimagerie fonctionnelle dans le domaine de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique ainsi que des études qui ont comparé directement les activations cérébrales dans les deux systèmes de mémoire.

Mémoire épisodique

Différentes études en imagerie cérébrale ont démontré le rôle joué par le lobe frontal dans la mémoire épisodique. Selon le modèle HERA (*hemispheric encoding retrieval asymmetry*) (Tulving, Kapur, Crik, Moscovitch, & Houle, 1994), le cortex préfrontal gauche jouerait un rôle préférentiel dans l'encodage en mémoire épisodique (ainsi que dans la récupération des informations sémantiques), tandis que le cortex préfrontal droit interviendrait surtout dans la récupération d'informations épisodiques. L'activation du cortex frontal gauche a également été observée pour l'encodage du matériel non verbal, notamment de localisation d'objets (Ownen, Milner, Petrides, & Evans, 1996) ou de visages inconnus (Grady et al., 1995). Ces résultats n'ont toutefois pas été confirmés par (Kelley et al., 1998) qui ont réalisé en IRMf une étude comparative des activations créées par l'encodage de mots, de dessins verbalisables et de visages non familiers. Les activations préfrontales étaient respectivement situées à gauche, bilatérales et situées à droite, ces derniers remettant en cause le modèle HERA, selon ces auteurs. L'activation du cortex préfrontal droit lors de la récupération d'information

épisodiques a été montrée à l'aide de paradigmes de rappel libre, de rappel indicé ou de reconnaissance de stimuli très variés (Nyberg, McIntosh, Houle, Nilsson, & Tulving, 1996; Tulving et al., 1994). Toutefois une activation bilatérale du cortex préfrontal a été également observée lors du rappel d'informations épisodiques (Desgranges, Baron, & Eustache, 1998).

Une autre structure qui recouvre une importance majeure dans le fonctionnement de la mémoire épisodique est l'hippocampe. Différentes études ont démontré son rôle dans l'encodage et la récupération de l'information en mémoire. Ainsi le rôle de l'hippocampe dans l'encodage d'information en mémoire épisodique a été montré par des études utilisant différents types de matériel : l'encodage d'information topographique numérisée active cette structure de façon bilatérale (Aguirre, Detle, Alsop, & D'Esposito, 1996) ainsi que l'encodage intentionnel d'images complexes (Stem et al., 1996). De même une activation hippocampique droite a été observée lors de la mémorisation de visages (Grady et al. 1995). D'autres études ont démontré l'implication de l'hippocampe dans la récupération d'information épisodique avec du matériel verbal (Rugg, Fletcher, Frith, Frackowiak, & Dolan, 1997; Schacter, Alpert, Savage, Rauch, & Albert, 1996), des dessins (Schacter et al., 1995) et des informations topographiques (Owen et al. 1996). Cependant, cette structure, n'était pas activée dans plusieurs études du rappel d'information épisodiques (Cabeza et al., 1997). Selon Schacter et al. (1996), l'absence d'activation hippocampique dans certaines études serait liée à la nature des tâches, qui impliqueraient principalement le cortex préfrontal lorsqu'elles engagent le sujet dans une stratégie de recherche exigeante. Le modèle HIPER attribue un rôle composite de l'hippocampe selon un gradient antéropostérieur de spécificité, selon lequel la partie antérieure de cette structure serait préférentiellement impliquée dans l'encodage en mémoire épisodique et la partie postérieure, dans la récupération.

Outre le cortex préfrontal et l'hippocampe, de nombreuses structures cérébrales sont impliquées dans le fonctionnement de la mémoire épisodique, en particulier le cortex associatif temporo-pariéto-occipital, le cervelet et le cortex cingulaire.

Dans les dernières années, un certain nombre d'études en neuroimagerie s'est intéressé au rôle du cortex pariétal dans la mémoire épisodique. L'activation de cette région a été retrouvée dans des tâches de récupération épisodique avec différentes techniques d'imagerie cérébrale (Cabeza & Nyberg, 2000). En revanche, malgré l'observation de l'activation du cortex pariétal dans les études de neuroimagerie fonctionnelle utilisant des tâches de mémoire épisodique, généralement les patients présentant des lésions dans cette même région ne présentent pas de déficit de mémoire épisodique au premier plan. Une partie de la littérature a attribué des rôles différents à la partie ventrale et dorsale du cortex pariétal dans la

récupération épisodique (Vilberg & Rugg, 2008). En particulier la partie dorsale serait plutôt impliquée dans le processus de familiarité alors que la partie ventrale sous-tendrait plutôt le processus de récupération.

Récemment Cabeza et collaborateurs (2008) ont proposé un modèle anatomique explicatif centré sur le rôle du lobe pariétal dans la mémoire épisodique. Selon ce modèle *AtoM* (attention to memory) la distribution des activations liées à la mémoire épisodique pourrait être associée à l'implication des processus attentionnels de type '*bottom-up*' ou '*top-down*'. En particulier, selon ce modèle la partie dorsale du cortex pariétal serait directement liée au lobe temporal médial et serait impliquée dans des processus de type *top-down*, qui ne nécessiteraient pas l'intervention des ressources attentionnelles. Au contraire, la partie ventrale du cortex pariétal, connectée avec la partie dorsale du lobe pariétal et avec le lobe temporal médial serait impliquée dans des processus de type *bottom up*, qui sont à l'origine de l'activation des ressources attentionnelles pendant la récupération d'informations épisodiques. Dans le cadre de la 'Dual Model Process theory' différentes études ont montré que le processus de 'recollection' serait basé sur le fonctionnement de la formation hippocampique, en revanche le substrat anatomique de la familiarité serait plutôt lié aux structures du cortex perhinal. La plupart de ces résultats seraient issus d'observations réalisées chez des patients amnésiques présentant des lésions sélectives de l'hippocampe accompagnées d'une double dissociation sur le plan neuropsychologique entre des performances relativement préservées aux épreuves de reconnaissance et un déficit sévère aux épreuves de rappel libre (voir par exemple Barbeau et al., 2005). La relative préservation du processus de reconnaissance en présence d'une lésion sélective de l'hippocampe suggère que les performances des patients amnésiques seraient plutôt expliquées par des processus de familiarité et non pas de récupération consciente de l'information en mémoire.

Mémoire sémantique

L'identification des structures impliquées dans la mémoire sémantique repose principalement sur des travaux effectués dans le domaine du langage, mais elle est moins précise que celle des structures intervenant dans la production et dans la réception du langage (Desgranges, 2003).

La plupart des études ayant investigué les bases neurales de la mémoire sémantique ont utilisé des tâches impliquant la récupération d'informations sémantiques (par exemple, la génération de mots, la fluence, la génération de synonymes ou la catégorisation sémantique). Ces études soulignent le rôle du cortex préfrontal gauche dans la récupération d'informations

sémantiques (Petersen, Smith, Ivnik, Kokmen, & Tangalos, 1994). L'activation préfrontale a été retrouvée dans de nombreuses études utilisant des tâches très diverses : décision sémantique (Binder, 1997; Démonet et al., 1992), jugement du caractère abstrait ou concret de mots (Gabrieli, Poldrack, & Desmond, 1998), fluence catégorielle (Frith, Friston, Liddle, & Frackowiak, 1991). Les stimuli utilisés le plus souvent sont de type verbal, mais sont parfois aussi des dessins ou des phrases. Les régions spécifiquement activées au sein du cortex préfrontal varient d'une étude à l'autre. Cependant, en dépit de paradigmes très variés, une région située dans le gyrus frontal inférieur gauche apparaît activée dans l'ensemble des études (Buckner & Tulving, 1995, pour une revue). La mise en jeu du cortex préfrontal gauche dans les traitements sémantiques a été intégrée dans le modèle HERA, décrit précédemment. Le cortex préfrontal représente donc la région cérébrale majeure ment activée dans les études sur la mémoire sémantique.

D'autres études ont par ailleurs démontré des activations du cortex temporal et/ou pariétal gauche. L'activation de ces régions a été mise en évidence dans une tâche de génération des verbes (Warburton et al., 1996), de fluences catégorielles (Mummary, Patterson, Hodges, & Wise, 1996) et de jugement catégoriel (Chee, O'Craven, Bergida, Rosen, & Savoy, 1999). Au final, le cortex temporal et le cortex préfrontal gauche sont les sites préférentiels d'activation dans les études sur la mémoire sémantique. Cependant si l'intervention du cortex préfrontal dans les tâches sémantiques est maintenant admise, la question du site de stockage des représentations sémantiques reste débattue. Selon certains auteurs, le cortex préfrontal ne jouerait qu'un rôle d'accès à des représentations sémantiques, qui seraient localisées ailleurs dans le cerveau et le cortex temporal externe semble être à cet égard un meilleur candidat que le cortex préfrontal.

Les données issues des observations anatomo-lésionnelles en particulier chez les patients atteints de démence sémantique révèlent l'implication des lobes temporaux antérieurs dans la mémoire sémantique. En dépit de cela, les études réalisées en neuroimagerie fonctionnelle ne confirment pas le rôle de cette région. Différentes études réalisées en IRMf ont reporté l'activation du cortex préfrontal et temporo-pariétal pendant l'exécution des tâches de mémoire sémantique, en revanche aucune activation n'a été décrite au niveau temporel externe. Visser et collaborateurs (2010), dans une méta-analyse incluant 164 études réalisées en IRMf et en TEP, ont démontré que l'absence d'activation au niveau des lobes temporaux antérieurs dans les tâches de mémoire sémantique pourrait être liée à un artefact de susceptibilité de l'IRM par rapport à la TEP. Pour cette raison les activations des lobes

temporales externes sont plus souvent retrouvées dans les études en TEP. Selon les auteurs, l'activation de cette région dépendrait également du type de stimulus utilisé.

Le rôle du cortex temporal externe dans la mémoire sémantique a été confirmé par différentes études réalisées avec des visages et ayant comparé l'activation cérébrale liée aux traitements des visages célèbres et des visages inconnus. Ces études rentrent dans le vaste volet de la littérature concernant la sémantique des visages. Les visages célèbres représentent un type de stimulus privilégié pour l'étude des systèmes de mémoire, car d'une part l'identification d'un visage célèbre suppose la récupération consciente d'une information sémantique liée au visage et d'autre part ce type de stimulus peut être utilisé pour l'étude de la mémoire épisodique dans des paradigmes classiques de reconnaissance (Damjanovic, 2011). (Leveroni et al., 2000) dans une étude en IRMf ont comparé l'activation cérébrale liée à la reconnaissance des visages célèbres à celle liée à des visages inconnus, mais vus préalablement dans une phase d'encodage. Les résultats de cette étude ont montré l'activation d'un vaste réseau cérébral bilatéral en relation avec la reconnaissance des visages célèbres au niveau du cortex préfrontal bilatéral et du lobe temporal latéral et médial.

Des études récentes démontrent l'activation des structures temporales internes et en particulier de l'hippocampe pendant la récupération d'information sémantique (Ryan, Cox, Hayes, & Nadel, 2008). L'activation des régions temporales internes dans la reconnaissance des visages célèbres, en particulier de l'hippocampe, a été démontrée dans d'autres études (Bernard et al., 2004). Par ailleurs, d'autres études ont démontré que la reconnaissance des visages célèbres serait liée à l'activation du lobe temporal médial uniquement si ces derniers sont associés avec la récupération d'informations autobiographiques (Douville et al., 2005). Ainsi, cette activation ne serait pas liée à la récupération de l'information du stock de mémoire sémantique *per se*. La reconnaissance de visages célèbres qui ne seraient pas significatifs d'un point de vue autobiographique, serait soutenue par l'activation du néocortex. Ces résultats sont donc en accord avec la plupart des études en neuroimagerie fonctionnelle concernant les substrats neuronaux des systèmes mnésiques avec différents types de matériel (Cabeza & Nyberg, 2000).

2. NEUROPHYSIOLOGIE DES SYSTEMES DE MEMOIRE

Ce chapitre a pour objectif d'exposer les apports des méthodes électrophysiologiques à l'étude des systèmes de mémoire et de leur relation chez l'homme. Dans ce cadre, nous présenterons les principales études réalisées à l'aide de l'électroencéphalographie (EEG) et de la magnétoencéphalographie (MEG). Nous commencerons par une brève présentation des méthodes EEG et MEG. Ensuite nous décrirons les effets électrophysiologiques liés à la mémoire épisodique, en présentant les principales études réalisées chez les sujets sains en particulier dans le cadre du vieillissement normal, puis nous passerons à la description des corrélats physiologiques de la mémoire sémantique. Ensuite, nous présenterons une synthèse concernant les études électrophysiologiques des systèmes de mémoire chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Beaucoup moins d'intérêt a été porté sur la relation entre mémoire épisodique et sémantique au niveau neurophysiologique : nous proposons une synthèse des principales études réalisées dans ce cadre. Dans le cadre de cette revue de la littérature, nous nous sommes particulièrement intéressés aux études ayant utilisé des visages, car nos études en MEG ont été réalisées avec ce type de stimuli.

2.1 Méthodes électrophysiologiques : EEG et MEG

L'EEG et la MEG sont deux techniques d'électrophysiologie humaine non-invasive permettant la mesure au niveau du scalp des signaux électro-magnétiques générés par la conduction du message nerveux. L'EEG enregistre la composante électrique de ces signaux et la MEG leur composante magnétique. Ces techniques mesurent les courants au niveau post synaptiques de très nombreux neurones activés à un instant donné. Typiquement, les activités mesurées en EEG ou en MEG ont pour contribution essentielle les cellules pyramidales corticales dont les dendrites apicaux sont orientés perpendiculairement à la surface du cortex et qui sont organisées en macrocolonnes contenant des centaines de milliers de neurones activés de manière synchrone en réponse à une stimulation extérieure (Nunez & Srinivasan, 1990). On appelle dipôle de courant équivalent le vecteur correspondant à l'activation globale d'une telle assemblée de neurones et dont l'orientation correspond à l'orientation principale des dendrites des cellules (i.e. perpendiculaire à la surface corticale dans le cas des macrocolonnes corticales) (Renault & Garnero, 2004).

Les techniques d'EEG et de MEG ont une origine physiologique commune et une résolution temporelle similaire permettant de suivre l'activité des neurones à l'échelle de la milliseconde. Cependant, ces deux techniques présentent aussi plusieurs différences.

Tout d'abord, elles ne sont pas sensibles aux mêmes dipôles. En effet, l'EEG enregistre l'activité de dipôles à la fois tangentiels (i.e. parallèles à la surface corticale) et radiaux (i.e. perpendiculaires à la surface corticale) mais est plus sensible aux dipôles radiaux. La MEG est quant à elle sensible uniquement à la composante tangentielle des dipôles de courant. En outre, les signaux recueillis en EEG sont déformés et très atténués du fait de l'anisotropie des couches traversées (et en particulier de la faible conductivité de l'os), contrairement au signal magnétique, qui n'est pas affecté par les différences de conductivité entre milieux (et de ce fait pas perturbé par la présence de l'os). Ceci explique que la réponse en EEG sera relativement diffuse alors que la réponse en MEG sera plus focale, avec une meilleure définition spatiale. Une vaste partie de la littérature s'est intéressée aux corrélats neurophysiologiques de la mémoire en utilisant ces deux techniques. Nous proposons ci-dessous une synthèse des études réalisées dans le domaine de la mémoire à long terme ayant utilisé la technique des potentiels évoqués. Les potentiels évoqués électriques (EEG) et les champs magnétiques évoqués (MEG) représentent des modifications de l'activité électrique ou magnétique du cerveau synchronisées avec les processus cognitifs mises en œuvre par le sujet, pendant la réalisation d'une tâche cognitive. Les potentiels évoqués représentent donc des réponses électrophysiologiques survenant à une latence déterminée après une stimulation sensorielle, ce qui les oppose au bruit de fond, qui n'est pas quant à lui synchronisé avec la stimulation. Dans ce chapitre nous présentons une synthèse des études électrophysiologiques réalisées avec la technique des potentiels évoqués en EEG et MEG dans le cadre de la mémoire épisodique et sémantique. Nous décrivons plus en détail les principes généraux de l'enregistrement des signaux magnétiques dans l'annexe 1.

2.2 Corrélats électrophysiologiques de la mémoire épisodique : 'l'effet old/new'

Les corrélats électrophysiologiques du succès des processus de récupération sont mis en évidence dans une épreuve de reconnaissance en contrastant les potentiels évoqués par des items précédemment étudiés et correctement reconnus (items anciens) et ceux associés aux items non étudiés qui sont correctement rejetés comme tels (items nouveaux). Cette comparaison indique de façon constante que les potentiels évoqués par les items anciens

présentent une déflexion positive par rapport aux potentiels évoqués par les items nouveaux (Allan, Wilding, & Rugg, 1998; Angel, Fay, & Isingrini, 2010; Friedman & Johnson, 2000). Cette différence couramment appelée '*effet old/new*', débute environ de 300 ms à 400 ms après l'apparition du stimulus et se maintient pendant plusieurs centaines de millisecondes au niveau de plusieurs régions du scalp. Il est désormais admis que l'effet old/new peut être dissocié en différentes composantes, qui se distinguent par leurs caractéristiques fonctionnelles, spatiales et temporelles (Angel et al., 2010; Donaldson, Wilding, & Allan, 2003). La littérature concernant l'étude de cet effet montre une prévalence d'études réalisées en EEG. Toutefois dans les dernières années, une série d'études en MEG a permis de caractériser cet effet en utilisant la technique des champs magnétiques évoqués.

Nous décrivons ci-dessous une synthèse des études, d'abord en EEG et ensuite en MEG, réalisées chez les sujets sains, qui ont permis d'identifier trois composantes de l'effet old/new (Figure 9) et de caractériser les modulations de ces effets liées à l'âge.

2.2.1 Etudes en EEG

La plupart des études réalisées en électrophysiologie ont contribué à la caractérisation des différents processus impliqués dans la reconnaissance épisodique. L'effet old/new représente le corrélat électrophysiologique de la mémoire épisodique. L'étude de la modulation de cet effet au niveau spatial et temporel a permis la distinction de différentes composantes, chacune liée à un processus mnésique différent. Dans ce cadre, des effets physiologiques spécifiques ont été définis, liés d'une part au processus de familiarité et d'autre part au processus de récupération basé sur la remémoration de l'information associée à son contexte d'apprentissage. Au total, il est possible de distinguer trois composantes principales (Figure 9) :

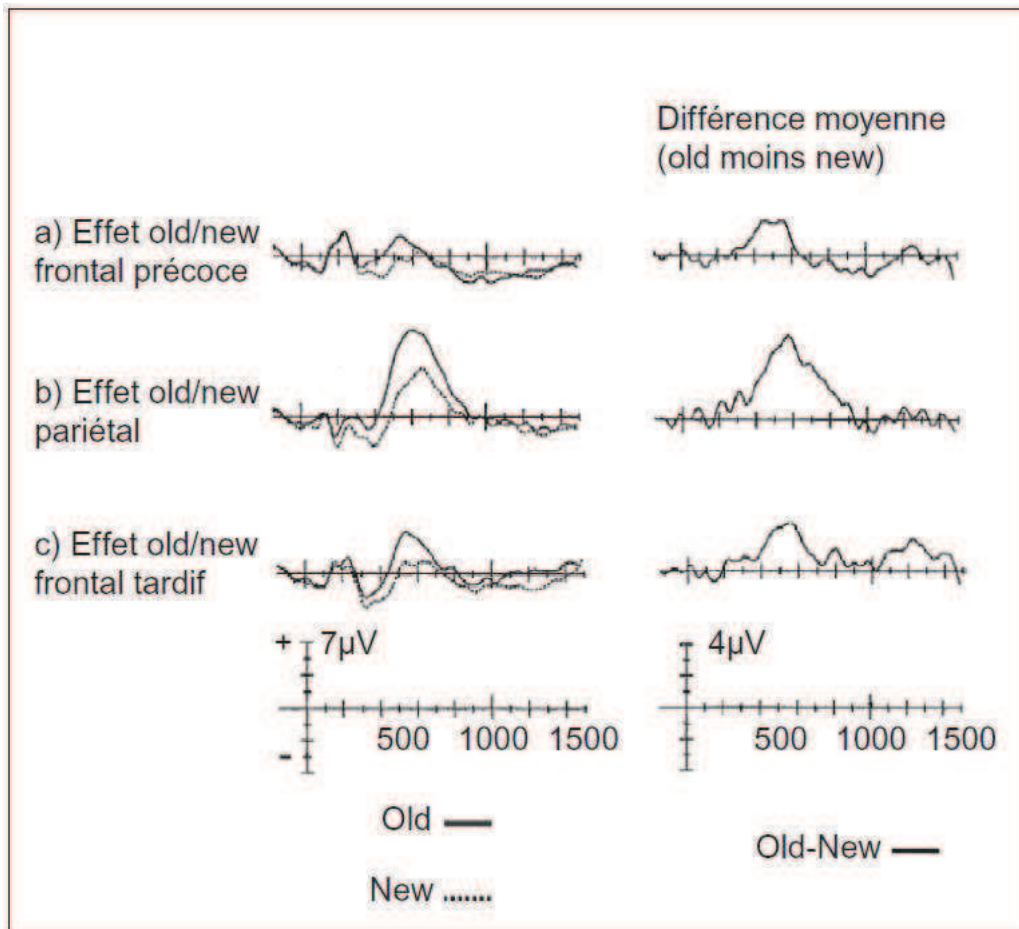


Figure 9 : Trois composantes de l'effet old/new : a) effet frontal précoce au niveau médio-frontal, b) effet pariétal, au niveau pariétal gauche, c) effet frontal tardif, au niveau préfrontal droit (adapté à partie d'Angel, 2010)

- L'effet old/new frontal précoce** représente une des composantes les plus précoces de l'effet old/new, qui correspond à une positivité maximale au niveau médio-frontal, entre 300 et 500 ms après l'apparition du stimulus. Il est souvent latéralisé à droite (Rugg & Allan, 2000). Plusieurs éléments expérimentaux convergent pour indiquer que cet effet pourrait refléter le processus de familiarité impliqué dans la récupération en mémoire épisodique (Angel, 2010). En effet de la même manière que les réponses comportementales liées à la familiarité, l'effet old/new frontal précoce n'est pas modulé par la manipulation du niveau de traitement lors de la phase d'étude (Rugg et al., 1998) et il ne semble pas être sensible à l'état de conscience associé à la récupération (Curran, 2004). Etant donné que l'effet frontal précoce est supposé refléter le processus de familiarité, qui s'est révélé être relativement préservé chez les adultes âgés lorsqu'il est évalué par des mesures comportementales (Davidson & Glisky, 2002), on peut s'attendre à ce que cette composante électrophysiologique soit peu ou pas altérée au cours du vieillissement. En réalité les différentes études ont

conduit à des résultats contradictoires. Un certain nombre de travaux vont dans le sens des données comportementales en montrant un effet frontal précoce similaire chez les sujets jeunes et les âgés (Ally et al., 2008; Angel, Fay, Bouazzaoui, Granjon, & Isingrini, 2009; Trott, Friedman, Ritter, Fabiani, & Snodgrass, 1999). Par exemple, Trott et al. (1999) ont mis en évidence la présence de cette composante précoce pour les processus de familiarité et de récupération consciente de l'information, avec une amplitude équivalente chez les sujets jeunes et âgés. Cependant, d'autres études ont observé que l'effet frontal précoce est parfois réduit, voire absent chez les sujets les plus âgés (Guillaume, Guillery-Girard, Eustache, & Desgranges, 2009; Wolk et al., 2008).

Ally et al. (2008) ont observé un effet frontal précoce intact dans leur groupe de sujets âgés lorsque le matériel était imagé, mais il était absent lorsqu'il s'agissait de mots, ce qui suggère que les divergences entre les études pourraient provenir de différences dans la nature du matériel à mémoriser. L'âge des sujets pourrait aussi être une variable explicative des divergences observées. Ainsi, Guillaume et al. (2009) ont analysé les différentes composantes de l'effet old/new dans une tâche de reconnaissance de visages chez un groupe de sujets jeunes (âge moyen : 24 ans) ; un groupe de sujets d'âge intermédiaire (âge moyen : 58 ans) et un groupe de sujets plus âgés (âge moyen : 70 ans). L'effet frontal précoce était préservé dans le groupe de sujets d'âge intermédiaire alors qu'il n'était pas significatif pour les participants les plus âgés. Ces résultats suggèrent que le corrélât physiologique lié à la familiarité pourrait être préservé au début du vieillissement, mais serait altéré à un âge plus avancé. En résumé, les travaux sur la modulation de l'effet old/new frontal précoce en fonction de l'âge démontrent des résultats contradictoires. Si la majorité des données tendent à démontrer une préservation de cet effet au cours du vieillissement, d'autres travaux révèlent une absence de ce corrélât chez les sujets plus âgés (Angel et al., 2010).

- ***L'effet old/new pariétal*** apparaît généralement vers 400-500 ms après la présentation du stimulus, dure pendant environ 500 ms à 800 ms et est souvent prédominant au niveau de l'hémisphère gauche. Il s'agit de la composante de l'effet old/new qui a été la plus largement étudiée. Plusieurs propositions ont été faites sur sa signification fonctionnelle (Angel et al., 2010). A l'heure actuelle, il est communément admis que

l'effet old/new pariétal représente le corrélat physiologique de la récupération, basé sur une remémoration de l'information associée à son contexte d'apprentissage.

En effet, contrairement à l'effet frontal précoce et conformément à ce qui est observé au niveau comportemental, la manipulation de la profondeur de traitement lors de l'encodage a montré que l'effet pariétal était plus ample pour un encodage sémantique que pour un encodage superficiel (Rugg et al., 1998).

Une large partie de la littérature a comparé l'effet old/new pariétal avec l'effet old/new frontal, dans le but de conforter la dichotomie entre récupération consciente et familiarité au niveau physiologique. Ainsi certaines études démontrent que l'amplitude de l'effet frontal précoce ne varie pas en fonction du processus impliqué dans la reconnaissance des items (récupération consciente vs familiarité) ; en revanche l'effet old/new pariétal semble plus ample dans le cas de récupération consciente de l'information (Düzel, Yonelinas, Heinze, Mangum, & Tulving, 1997; Smith, 1993). D'autre part, plusieurs recherches ont constaté une augmentation de l'amplitude de l'effet lorsque la source du souvenir est correctement récupérée. La mémoire de source permet la récupération des détails contextuels appris lors de la phase d'encodage d'une information. Sur la base de ces données, plusieurs auteurs ont avancé l'idée que l'effet pariétal pourrait varier de manière graduée plutôt que selon un phénomène de tout ou rien. Son amplitude serait ainsi proportionnelle à la quantité d'information récupérée (Wilding & Rugg, 1996; Wilding, 2000). Dans ce sens, Wilding (2000) a montré que l'amplitude de l'effet pariétal variait en fonction du nombre de jugements de source corrects.

L'étude de (Nessler, Mecklinger, & Penney, 2001) révèle que l'effet old/new frontal précoce était similaire pour les items correctement reconnus et les fausses reconnaissances des items nouveaux mais sémantiquement liés aux items déjà vus. En revanche l'effet old/new pariétal était plus ample pour les reconnaissances correctes que pour les fausses reconnaissances. Ces résultats confirment le fait que les fausses reconnaissances sont strictement liées au degré de familiarité avec les items et pour cette raison sont plus fréquemment produites pour les items nouveaux mais sémantiquement liés aux items déjà vus. De plus, il a été démontré que dans une condition d'attention divisée pendant l'encodage, l'effet old/new pariétal diminue significativement, alors que l'effet frontal n'était pas sensible à cette manipulation (Curran, 2004). Ces résultats confortent donc l'hypothèse selon laquelle la familiarité

serait un processus opérant de façon plus automatique par rapport à la récupération consciente de l'information.

De nombreuses recherches se sont intéressées à l'influence du vieillissement sur l'effet old/new pariétal. L'étude de cette composante électrophysiologique présente un grand intérêt pour la compréhension des opérations de récupération en mémoire dans le déficit mnésique lié à l'âge (Angel et al., 2010; Osorio, Fay, Pouthas, & Ballesteros, 2010; Viggiano, Galli, La Corte, & Ragazzoni, 2010). La précision temporelle de la méthode des potentiels évoqués a permis de montrer que l'effet pariétal apparaît fréquemment de manière plus tardive chez des adultes âgés par rapport à l'apparition de ce même effet chez les sujets jeunes (Friedman & Johnson, 2000; Friedman, Nessler, & Johnson, 2007). Cette observation est cohérente avec le ralentissement de traitement observé au cours du vieillissement (Salthouse, 1996). D'autre part, un certain nombre de travaux a également observé un effet pariétal moins ample, voir absent chez les sujets âgées par rapport aux sujets jeunes (Ally et al., 2008; Wolk et al., 2008).

D'autres travaux démontrent la préservation de l'effet pariétal chez les sujets âgés. Dans ce cadre certains auteurs suggèrent que la préservation de l'effet pariétal chez les sujets plus âgés dépendrait du type de tâche demandé à la reconnaissance. Ainsi la plupart des études ayant trouvé une préservation de l'effet pariétal lors du vieillissement normal utilise des tâches incluant en plus du jugement de reconnaissance un jugement de mémoire de source basé sur la récupération de détails du contexte d'apprentissage (Li, Morcom, & Rugg; Mark & Rugg, 1998; Trott et al., 1999).

Plusieurs hypothèses ont été avancées dans le but d'expliquer ces résultats. Une partie des études suggère que l'effet de l'âge sur l'effet pariétal est moins prononcé dans des conditions favorables à la mémorisation. Ainsi, les travaux qui ont trouvé un effet pariétal préservée chez les sujets âgés utilisent un encodage avec une tâche de nature sémantique (Wolk et al., 2008) ou un encodage intentionnel d'un matériel favorisant une élaboration sémantique spontanée (Ally et al., 2008; Trott et al., 1999; Wegesin, Friedman, Varughese, & Stern, 2002). La réduction de l'effet pariétal chez les sujets âgés pourrait donc s'expliquer par un déficit lié à la mise en œuvre de processus élaborés lors de l'encodage.

- **L'effet old/new frontal tardif** est prédominant au niveau frontal et est parfois maximal à droite. Cette composante apparaît assez tardivement, entre 600 et 1000 ms et se maintient généralement plusieurs centaines de millisecondes.

A l'heure actuelle, l'interprétation dominante considère l'effet frontal droit comme le reflet de processus de contrôle ou d'évaluation, qui sont mis en œuvre après la récupération de l'information en mémoire (Friedman & Johnson, 2000; Wilding & Sharpe, 2003). Cette hypothèse s'appuie notamment sur les résultats de travaux portant sur la manipulation de la profondeur de l'encodage (Angel et al., 2010).

L'étude de (Rugg, Allan, & Birch, 2000), s'inscrit dans ce cadre. En manipulant la profondeur de traitement de l'encodage ces auteurs ont montré que l'effet frontal tardif était plus large pour les items encodés de façon superficielle que pour les items encodés sémantiquement. Ces résultats suggèrent que des items étudiés avec une tâche superficielle seraient associés à une trace mnésique moins forte et nécessiteraient en conséquence la mise en place de processus de récupération plus contrôlés et de processus de vérification de l'information récupérée.

Les études concernant les effets de l'âge sur la composante frontale tardive montrent des résultats très contradictoires et difficilement interprétables (Angel et al., 2010). Plusieurs études ont montré une diminution de l'amplitude de cet effet avec l'âge (Senkfor & Van Petten, 1998; Wegesin et al., 2002), ainsi qu'une absence de cet effet chez les sujets âgés (Trott et al., 1999). L'ensemble de ces résultats est expliqué par une altération des processus de vérification qui suivent la récupération, chez les sujets âgés. Cependant, une autre étude a mis en évidence un effet frontal tardif dont l'amplitude était supérieure chez les sujets plus âgés (Wolk et al., 2008). Selon les auteurs cette activité plus importante serait expliquée par des processus de compensation mis en œuvre par les sujets âgés. Enfin, en contraste avec l'ensemble de ces résultats, d'autres travaux ont trouvé que l'effet frontal tardif serait inchangé chez les sujets âgés (Ally et al., 2008; Li et al.).

En résumé, il est communément admis que l'effet old/new représente le corrélât physiologique de la récupération en mémoire épisodique. Cet effet a été caractérisé avec différents types de matériel expérimental comprenant des stimuli de type verbal (Nyhus & Curran, 2009; Rugg & Doyle, 1992), des objets (Curran & Doyle, 2010) ainsi que des visages (Munte et al., 1997; Sommer, Komoss, & Schweinberger, 1997). La plupart des études sur l'effet old/new ont été réalisées dans le cadre de la théorie des deux processus qui postule

l'existence de deux modes de récupération en mémoire : la familiarité et la récupération basée sur la remémoration de l'information associée au contexte d'apprentissage. Au niveau physiologique, le premier processus a été lié à l'effet frontal précoce, tandis que le corrélât neurophysiologique de la récupération consciente de l'information est l'effet pariétal. La troisième composante, plus tardive, a été identifiée au niveau frontal et a été mise en relation avec les processus de vérification qui suivent la récupération.

Une question qui reste ouverte est celle des régions neuroanatomiques sous-tendant les différentes composantes de l'effet old/new identifiées dans les études réalisées sur le scalp. Les premières hypothèses ont été proposées à partir de la comparaison entre les résultats obtenus dans les études neurophysiologiques et ceux obtenus à l'issue des études réalisées avec d'autres techniques d'imagerie cérébrale. Par exemple, dans une étude de Rugg et al (1998) réalisée en TEP la reconnaissance des items encodés de façon profonde était associée à une activation plus importante de l'hippocampe gauche et d'autres régions du cortex temporal et frontal situées dans l'hémisphère gauche. Ces résultats confirment les résultats obtenus au niveau physiologique, qui démontrent un effet old/new pariétal gauche plus ample pour les items encodés profondément. A partir de ce parallèle observé dans des tâches de reconnaissance réalisées avec des techniques différentes, Rugg et al. (1998) suggèrent que l'effet pariétal gauche serait le corrélât électrophysiologique des activations corticales gauches obtenues en TEP. Des études plus récentes, dans lesquelles ont été réalisées des analyses de reconstruction des sources sur les signaux obtenus sur le scalp, démontrent que les générateurs de l'effet old/new pariétal seraient localisés au niveau du lobe temporal médial (Guillem, Rougier, & Claverie, 1999).

De même, l'hypothèse selon laquelle l'effet old/new frontal tardif serait lié au processus de vérification post-récupération a été confirmée par l'activation du cortex frontal droit dans des études réalisées en IRMf et TEP (Fletcher, Frith, & Rugg, 1997).

2.2.2 Etudes en MEG

Les études qui ont étudié les corrélats physiologiques de la mémoire épisodique en MEG avec la technique de l'analyse des champs magnétiques évoqués sont beaucoup moins nombreuses par rapport à la littérature existante en EEG sur le sujet. Néanmoins, dans les dernières années nous avons assisté à une augmentation des études en MEG, pour l'étude des différentes

fonctions cognitives et en particulier pour l'étude de la mémoire. La majorité des études en MEG concernant le système de mémoire épisodique a utilisé des stimuli verbaux (Dhond, Witzel, Dale, & Halgren, 2005; Tendolkar et al., 2000; Walla et al., 2001). Certaines de ces études ont centré leur attention sur les corrélats physiologiques des processus d'encodage. Dans l'étude de Walla et al. (2001), par exemple, les auteurs ont bien mis en évidence la façon dont l'activité cérébrale sous-tendant les deux processus d'encodage distincts (perceptif vs sémantique) est significativement différente entre 200 ms et 550 ms après la présentation du stimulus. L'encodage de type sémantique évoque une activité cérébrale plus importante par rapport à l'encodage de type perceptif. Cet effet culmine dans les zones temporales et temporo-pariétales gauche. Par ailleurs, l'étude de Campo et al (2005) a démontré que le lobe temporal médial est impliqué dans l'encodage en mémoire de travail visuelle et spatiale, confirmant ainsi les résultats issus d'autres études utilisant différents techniques d'imagerie cérébrale (Cabeza, Dolcos, Graham, & Nyberg, 2002; Ranganath, Johnson, D'Esposito, & J, 2003), qui indiquent que cette structure ne serait pas seulement impliquée dans les processus de la mémoire à long terme.

En ce qui concerne l'étude des corrélats neurophysiologiques de la récupération, les études en MEG se sont centrées sur la caractérisation de l'effet old/new. La première étude, à notre connaissance, qui a caractérisé cet effet en utilisant la MEG est celle de Tendolkar et al. (2000), réalisée sur une population de sujets jeunes sains. Les auteurs décrivent un effet old/new, principalement situé au niveau des capteurs frontaux et temporo-pariétaux, qui débute environ 400 ms après la présentation du stimulus, et qui dure jusqu'à 600 ms. Les résultats des analyses en reconstruction des sources ont montré que le lobe temporal médial, le cortex frontal inférieur droit ainsi que le cortex inférieur pariétal gauche sont les régions cérébrales responsables des signaux magnétiques enregistrés sur le scalp.

Dans le cadre de la théorie des deux processus, Staresina et al (2005) ont caractérisé les corrélats neuronaux de la récupération contextuelle de l'information ainsi que les corrélats du processus de familiarité dans une tâche de reconnaissance de mots en MEG. La tâche utilisée était composée d'une phase d'encodage de type sémantique suivie d'une phase de reconnaissance, pendant laquelle les sujets pouvaient donner trois types de réponse différents : déjà vu avec un haut degré de certitude (*confident recognition*), déjà vu basé sur un sentiment de familiarité avec l'item (*familiarity-based recognition*) et nouveau. Les résultats de cette étude révèlent que la récupération consciente et la familiarité étaient liées à une augmentation de l'activité magnétique évoquée au niveau des capteurs antérieurs gauche entre 300 ms et 500 ms après la présentation du stimulus. Les deux types de processus montrent seulement

une petite différence dans les régions antérieures gauches, ou les réponses associées à la récupération consciente sont associées à une activité plus forte par rapport aux réponses basées sur le sentiment de familiarité entre 450 et 550 ms.

Dans l'étude de Kissier & Hauswald (2008), les différentes composantes de l'effet old/new ont été étudiées en fonction de la valence émotionnelle des stimuli. En particulier les auteurs identifient un effet old/new classique au niveau temporo-pariétal gauche entre 450 et 580 ms indépendamment du type de stimuli (agréable vs non agréable) ; en revanche une composante précoce frontale de cet effet est observée seulement lors de la reconnaissance des stimuli non agréables, en accord avec l'hypothèse que la reconnaissance ce type de stimuli serait basée sur des processus de familiarité en plus des processus de récupération consciente de l'information.

D'autres travaux ont étudié la modulation de l'effet old/new en fonction de la longueur du délai entre la phase d'encodage et la phase de reconnaissance (Dhond et al., 2005; Kim, Kim, & Chung, 2008). En particulier, les résultats de Kim et al. (2008) à l'issue de l'analyse de champs magnétiques évoqués démontrent la présence de quatre composantes principales : une première composante observée environ 100 ms (M1) après la présentation du stimulus avec une distribution bilatérale occipitale, reflétant la perception visuelle des stimuli présentés ; une deuxième composante qui est maximale vers 250 ms probablement associée à des processus de catégorisation des mots présentés. Ces deux premières composantes sont communes aux deux types de reconnaissance (avec un court et long délai entre la phase d'encodage et la reconnaissance). En revanche, la troisième composante, observée 300 ms après le stimulus, est présente seulement dans la phase de reconnaissance précédée du long délai. Les auteurs suggèrent que cette activité plus tardive est liée à un processus de recherche en mémoire de type stratégique, qui ne serait pas nécessaire lorsque le délai entre la phase d'encodage et de test est plus court. Une quatrième composante est observée dans les deux types de reconnaissance avec des sources dans le lobe temporal médial et le cortex cingulaire.

En conclusion, l'effet old/new représente le corrélât électrophysiologique de la récupération en mémoire épisodique. La modulation de cet effet en fonction du type d'encodage et les propriétés de ses différentes composantes ont été étudiées principalement avec la technique de l'EEG ; en revanche les études en MEG sont plus rares.

2.3 Corrélat électrophysiologiques de la mémoire sémantique

2.3.1 Etudes en EEG

La littérature concernant les corrélats électrophysiologiques de la mémoire sémantique a été surtout focalisée sur certains aspects du traitement sémantique et syntaxique durant la compréhension du langage. Ces études ont en particulier mis en évidence une composante de potentiel évoqué, associée au traitement sémantique, appelée N400.

L'onde N400 est une composante du potentiel évoqué en EEG en rapport avec le traitement sémantique des mots. Il s'agit d'un pic de voltage de polarité négative qui a été décrit en réponse à des mots et qui atteint généralement son amplitude maximale 400 ms après la présentation du stimulus. La N400 a été découverte par Marta Kutas et Steven Hillyard (Kutas & Hillyard, 1980). Ces auteurs ont demandé à des adultes de lire silencieusement des phrases de 7 à 8 mots, qui étaient toutes grammaticalement correctes mais dont une partie seulement était dans la moitié des cas sémantiquement plausible (par exemple, 'la femme tient son enfant dans ses bras') et dans l'autre moitié se terminait par un mot sémantiquement inapproprié (par exemple, 'la femme tient son enfant dans les narines'). Les mots inappropriés provoquent la survenue d'une déflexion négative à 400 ms (N400), prédominante dans les régions centro-pariétales, et d'amplitude proportionnelle au degré d'incongruité de la phrase. Ainsi la N400 semble refléter le lien qu'entretiennent les mots avec leur contexte sémantique. Des études diverses ont montré que ni une incongruité syntaxique d'accord (Kutas & Hillyard, 1983), ni une incongruité dans l'ordre des mots de la phrase (Osterhout & Holcomb, 1992) ne suscitent de composante N400.

Les effets du traitement sémantique susceptibles de moduler l'amplitude de la N400 ont été également décrits dans des expériences similaires impliquant des stimuli signifiants non linguistiques. Dans les travaux explorant l'effet de l'amorçage sémantique, une composante électrophysiologique négative comparable à celle évoquée en réponse à des paires de mots non liés sémantiquement a été obtenue pour des images d'objets (Barret & Rugg, 1990; Holcomb & McPherson, 1994) ou de visages (Barret & Rugg, 1989). Dans une tâche de catégorisation sémantique de visages célèbres, Barret & Rugg (1989) ont montré que les réponses à des paires de visages appartenant à des catégories professionnelles différentes étaient plus lentes. De plus une composante de type N400 était plus ample dans cette condition que dans celle où les paires de visages appartenaient à la même catégorie professionnelle. Les auteurs arrivent à la conclusion que l'effet N400 obtenu est similaire à

l'effet classiquement observé dans le domaine verbal et peut être étendu à d'autres domaines de représentation, à condition qu'ils soient signifiants ou aient des relations associatives avec d'autres représentations.

Au total, la N400 s'est avérée non spécifique du langage, si elle reflète l'activation des représentations sémantiques en mémoire, qu'elles soient verbales, picturales (objets) ou faciales. Plusieurs études montrent également que la N400 évoquée par un matériel non verbal (objets, visages) a une distribution centro-pariétale diffuse similaire à celle des mots.

Une autre composante a été objet d'étude dans le domaine de la neurophysiologie de la mémoire : la P600. Cette composante, qui consiste en une déflexion positive du signal ayant son pic maximal environ 600 ms après la présentation du stimulus, a été généralement liée à des processus de type sémantique impliqués dans la décision de cohérence grammaticale dans des phrases présentées aux sujets (Kim & Osterhout, 2005).

Une large partie des travaux sur les corrélats physiologiques de la mémoire sémantique s'est intéressée au traitement sémantique des visages. Une synthèse de ces travaux sera présentée dans le paragraphe 2.6.

2.3.2 Etudes en MEG

Les travaux de la littérature axés sur les corrélats neurophysiologiques de la mémoire sémantique en MEG sont beaucoup moins nombreux que ceux en EEG.

La majorité de ces études a investigué la dynamique spatio-temporelle sous-jacente aux traitements sémantiques et syntaxiques impliqués dans les processus linguistiques (Dobel et al., 2010; Halgren et al., 2002). En particulier, ces études ont caractérisé le corrélat magnétoencéphalographique équivalent à la composante N400 (appelé N400m), corrélat électrophysiologique du traitement sémantique. Différentes études ont utilisé des stimuli verbaux, avec des tâches impliquant un jugement de cohérence sémantique, les mots étant présenté en modalité auditive (Kwon et al., 2005) ou visuelle (Bölte, Schulz, & Dobel, 2010). Les générateurs de la N400m ont été identifiés dans le cortex temporal gauche (Bölte et al., 2010) ainsi que dans le cortex auditif gauche et le cortex frontal inférieur (Kwon et al., 2005). Une composante magnétoencéphalographique ayant son amplitude maximale à 350 ms après la présentation du stimulus a également été décrite dans des tâches de décision lexicale impliquant le traitement morphologique des mots (Pylkkänen, Feintuch, Hopkins, & Marantz, 2004). Ce pattern de résultats confirme les résultats des études réalisées en EEG sur les corrélats physiologiques du traitement sémantique et la N400.

Une étude en MEG a par ailleurs démontré un effet neurophysiologique précoce lié au traitement sémantique des mots, qui culminait 100 ms après la présentation du stimulus au niveau des régions pariéto-occipitales. Ce type de traitement sémantique était antérieur au traitement grammatical du mot (Pulvermüller, Assadollahi, & Elbert, 2001).

D'autres études ont utilisé des stimuli non verbaux. En particulier l'étude de Moses et al (2009), utilisant une tâche de décision sémantique, a démontré une augmentation de l'activation cérébrale dans le cortex temporal et préfrontal gauche si une relation de type sémantique était présente entre les stimuli présentés.

Une étude récente de Dobel et al. (2010) a caractérisé les corrélats neurophysiologiques de l'apprentissage de nouveaux mots s'intégrant dans le système sémantique préexistant. Les résultats de cette étude révèlent que de nouveaux mots peuvent être rapidement intégrés dans le système sémantique existant. La signature physiologique de ce type d'apprentissage est révélée par la présence de la composante N400m, dont les générateurs sont localisés au niveau du lobe temporal gauche. Une autre composante a été identifiée en relation au traitement sémantique des mots entre 500 et 600 ms après la présentation du stimulus (Kwon et al., 2005). Cette composante a été mise en relation avec la composante P600 décrite dans les études réalisées en EEG.

En conclusion les études en MEG sur les corrélats neurophysiologiques de la récupération de l'information en mémoire sémantique sont relativement peu nombreuses et surtout centrées sur les aspects sémantiques du traitement linguistique. La plupart de ces études a visé à caractériser la composante magnétique équivalente à la N400. L'ensemble de résultats converge sur le rôle du lobe temporal dans la génération de cette composante.

2.4 Etudes neurophysiologiques des systèmes de mémoire chez les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer

2.4.1 Etudes en EEG

Dans les dernières années un intérêt majeur a été porté sur les corrélats physiopathologiques des troubles de mémoire caractéristiques des patients atteints de la Maladie d'Alzheimer. Comme énoncé dans le premier chapitre, ces patients souffrent d'un trouble de la mémoire épisodique, relativement isolé aux premiers stades de la maladie, accompagné par une atrophie des structures du lobe temporal médian, en particulier de l'hippocampe.

Tendolkar et al. (1999) ont étudié la modulation de l'effet old/new dans une tâche de reconnaissance épisodique en fonction de la récupération de la source du souvenir chez un groupe de sujets sains et un groupe de patients atteints de la Maladie d'Alzheimer. Les résultats de cette étude réalisée en EEG démontrent la présence d'un effet old/new au niveau temporo-pariétal gauche et frontal droit chez les sujets sains entre 300 et 900 ms. En revanche l'effet temporo-pariétal était absent chez les patients Alzheimer, alors qu'un effet old/new était présent au niveau frontal entre 300 et 500 ms. Les auteurs suggèrent que l'absence de l'effet temporo-pariétal, classiquement décrit comme étant le corrélât de la récupération contextuelle de l'information, serait lié à l'atrophie hippocampique. L'effet old/new frontal précoce représenterait le corrélât de la récupération basée sur des processus de familiarité. Ce type de processus serait donc indépendant des structures hippocampiques.

Néanmoins, d'autres études réalisées en utilisant des stimuli verbaux ont montré l'existence d'un effet old/new chez les patients atteints de MA, qui n'était pas significativement différent de l'effet retrouvé chez les sujets sains (Friedman, Hamberger, Stern, & Marder, 1992; Rugg, Pearl, Walker, Roberts, & Holdstock, 1994). Toutefois ces études ont utilisé des paradigmes d'amorçage, principalement basés sur des processus de mémoire implicite. Les auteurs suggèrent donc que la préservation de ces effets dans des tâches d'amorçage pourrait être le reflet des capacités préservées en mémoire implicite chez ce type de patients (Friedman et al., 1992).

Une partie de la littérature concernant les corrélats électrophysiologiques caractéristiques de la Maladie d'Alzheimer s'est par ailleurs intéressée à l'analyse des composantes plus précoces, impliquées dans les premières phases du traitement du stimulus. En particulier, un certain nombre d'études converge sur la modulation de la composante P300 chez les patients atteints de la MA. Cette composante, décrite pour la première fois par Sutton et al (1965), consiste en une déflexion positive enregistrée sur le scalp, qui apparaît environ 300 ms après la présentation du stimulus. Différents processus cognitifs ont été liés à la P300. En particulier elle serait le reflet des processus attentionnels, d'évaluation du stimulus et de prise de décision (Katada, Sato, Ojika, & Ueda, 2004). Il reste à établir sa signification spécifique d'un point de vue neuropsychologique.

La plupart des études réalisées chez les patients atteints de MA démontrent une diminution de l'amplitude ainsi qu'un allongement de la latence de la P300 chez les patients par rapport aux sujets sains (Hogan et al., 2006; Lai, Lin, Liou, & Liu, 2010), cette onde constituant ainsi un marqueur électrophysiologique du déclin cognitif caractéristique de cette pathologie.

D'autres études ont caractérisé différentes composantes plus précoces susceptibles de pouvoir distinguer les patients atteints de MA des sujets sains. En particulier, Chapman et al. (2007) ont démontré une diminution de deux composantes physiologiques précoces : la C145, impliquée dans des processus de type perceptif et la C250, qui serait liée au processus de stockage de mémoire à court terme. Cette étude confirme en outre les données des travaux précédents sur la P300, démontrant une diminution significative de l'amplitude de cette composante chez les patients par rapport aux sujets sains. De plus, deux autres composantes semblent refléter le déclin cognitif lié à la pathologie : la 'Slow Wave component', une composante tardive, qui apparaît vers 745 ms est plus large pour les patients et pourrait être liée à des processus de compensation et la Variation Contingente Négative (VCN), une composante liée aux processus d'expectation par rapport aux stimuli pertinents à la tâche, serait absente chez les patients.

Enfin, des travaux ont révélé l'existence d'une dissociation dans la reconnaissance de scènes familières par rapport à la reconnaissance des visages chez les patients atteints de MA (Cheng & Pai, 2010). Le corrélât électrophysiologique de la familiarité était absent lors de la reconnaissance de scènes familières, démontrant ainsi un déficit précoce de l'orientation par rapport à la reconnaissance des visages. Ces résultats sont en accord avec les perturbations des capacités d'orientation spatiale, qui sont souvent caractéristiques du tableau neuropsychologique des patients atteints de MA dans les premières phases de la maladie.

Bien que le déficit de mémoire épisodique soit au premier plan dans les premiers stades de la maladie, il est communément admis que les patients atteints de Maladie d'Alzheimer sont également atteints d'un trouble de la mémoire sémantique (Chainay, 2005). Les perturbations de la mémoire sémantique sont caractéristiques des phases plus avancées de la maladie, même si des études récentes démontrent la survenue de ces troubles dès les premières phases (Joubert et al., 2010). L'origine des troubles de mémoire sémantique dans la MA reste toutefois controversée : selon une première hypothèse le déficit sémantique serait expliqué par une dégradation progressive du stock des connaissances sémantiques ; dans une seconde hypothèse l'origine du trouble de mémoire sémantique serait lié à un déficit d'accès au stock de connaissances sémantique, qui serait lui-même intact.

Une partie de la littérature s'est focalisée sur les corrélats électrophysiologiques liées aux perturbations de la mémoire sémantique dans la MA. La plupart de ces études se sont intéressées à l'étude de la modulation de la N400, la composante classiquement liée au traitement sémantique de l'information que nous avons décrit dans le paragraphe précédent. La plupart de ces études ont utilisé des tâches de catégorisation sémantique pendant

l'enregistrement des potentiels évoqués, avec des stimuli de type verbal ou non verbal. Certains de ces travaux démontrent une diminution significative de l'amplitude de la N400 chez les patients par rapport aux sujets sains, (Ostrosky-Solis, Castaneda, Pérez, Castillo, & Bobes, 1998; Schwartz, Kutas, Butters, Paulsen, & Salmon, 1996). Les résultats de Castaneda et al. (1997) démontrent que l'amplitude de la N400 était similaire entre les sujets sains âgés et les patients pour le traitement des paires d'images congruentes, en revanche en réponse aux paires d'images non congruentes, les patients présentent une amplitude plus positive par rapport aux sujets sains. Cependant d'autres études n'ont pas révélé de différence d'amplitude ni de latence de la N400 entre les sujets sains et les patients atteints de MA pour les items correctement traités (Auchterlone, Phillips, & Chertkow, 2002).

Les travaux d'Olichney démontrent des anomalies dans les composantes N400 et P600 (une autre composante impliquée dans les processus sémantiques) chez les patients atteints de MA (Olichney et al., 2006) et révèlent une importante valeur prédictive de ces indices électrophysiologiques, démontrant que les patients MCI présentant ce type d'anomalie ont une très haute probabilité de convertir vers la MA dans les trois ans à venir (Olichney et al., 2002; Olichney et al., 2008). Les générateurs de la P600 ont été identifiés dans l'hippocampe, le cortex entorhinal et le cortex cingulaire ainsi que le cortex préfrontal ventral (Olichney et al., 2006). En ce qui concerne l'origine de la N400, les régions cérébrales impliquées semblent être le gyrus fusiforme antérieur le gyrus parahippocampique latéral et le sulcus temporal supérieur (Olichney et al., 2006).

2.4.2 Etudes en MEG

Au cours des dernières années, l'usage croissant de la MEG pour l'étude des corrélats neurophysiologiques des différents processus cognitifs, et en particulier des processus mnésiques, a amené à l'utilisation de cette technique dans la Maladie d'Alzheimer. Quelques études se sont ainsi attachées à caractériser les corrélats neurophysiologiques des systèmes de mémoire avec la méthode des champs magnétiques évoqués dans la MA.

Walla et al. (2005) ont étudié l'effet old/new dans un groupe de patients atteints de la MA et un groupe de sujets sains, en utilisant une tâche classique de reconnaissance épisodique impliquant des stimuli verbaux. Le paradigme utilisé par les auteurs était composé de deux types d'encodage : un encodage de type superficiel pendant lequel le sujet devait décider si un 's' faisait partie du mot présenté et un encodage de type sémantique, qui consistait en une

tâche de catégorisation sémantique (vivant vs. non vivant). Les résultats de cette étude démontrent un effet old/new lié à la récupération en mémoire épisodique entre 300 et 750 ms au niveau temporo-pariétal après l'encodage de type sémantique chez les sujets sains, alors que cet effet est absent chez les patients.

En utilisant un paradigme de reconnaissance similaire avec deux types d'encodage (superficiel vs. profond), Puregger et al (2003) ont étudié l'effet old/new en fonction du type d'encodage dans un groupe de patients MCI et un groupe de sujets sains appariés. Les résultats de cette étude révèlent que les patients MCI présentent l'effet old/new principalement dans l'hémisphère gauche au niveau des électrodes temporales et frontales entre 250 et 450 ms. Cet effet était significativement plus important dans la phase de reconnaissance précédée de l'encodage superficiel. L'effet old/new n'était pas significativement différent en fonction du type d'encodage pour les sujets sains. L'importance de l'activité électrophysiologique liée à l'encodage superficiel par rapport à l'encodage profond chez les patients MCI a été expliquée par les auteurs comme étant le reflet de processus de compensation mise en œuvre par les patients chez lesquels la reconnaissance d'un item encodé de façon superficiel requerrait plus d'effort cognitif.

Par ailleurs un nombre important de travaux a été centré sur l'étude des activités oscillatoires spontanées, caractéristiques de la MA. Dans une étude pilote, Berendse et al (2000) ont relevé une diminution significative de l'activité spontanée au niveau occipito-temporal accompagnée d'une augmentation d'activité au niveau fronto-central. Ces résultats ont été confirmés par des études plus récentes. Par exemple Montez et al. (2009) ont démontré une diminution de l'activité oscillatoire spontanée dans la bande de fréquence alpha au niveau temporo-pariétal, en lien avec la lésion caractéristique dans ces zones cérébrales dès les premières stades de la maladie. Ces auteurs ont aussi démontré une augmentation dans la bande de fréquence thêta au niveau préfrontal médial, qui pourrait être mise en relation avec des processus de compensation. Enfin, une diminution significative de l'activité spontanée dans la bande de fréquence alpha chez les patients atteints de MA a été démontrée dans d'autres travaux (Osipova, Ahveninen, Jensen, Ylikoski, & Pekkonen, 2005; Osipova, Pekkonen, & Ahveninen, 2006).

Au total l'ensemble des études réalisées en MEG, bien que encore peu nombreuses, a montré que cette technique représente un outil adéquat pour pouvoir caractériser les corrélats physiopathologique de la MA (Zamrini et al., 2011).

2.5 Corrélats neurophysiologiques de l'interaction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique

La plupart des études neuropsychologiques sur l'interaction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique a été centrée sur l'interdépendance entre les processus d'encodage et le processus de récupération démontrant qu'un encodage de type sémantique facilite les performances de reconnaissance dans une tâche successive de mémoire épisodique (Goldblum et al., 1998). Ces travaux trouvent leur origine dans la 'Théorie des niveaux de traitement', proposée par Craik et Lockhart (1972), selon laquelle plus le traitement des informations est profond (i.e., sémantique), plus les traces mnésiques sont durables et résistantes à l'oubli en comparaison avec des traitements superficiels (perceptifs). La théorie des niveaux de traitement s'oppose aux théories structurales de la mémoire : elle insiste sur l'idée que ce sont les processus de traitement plutôt que l'existence de différents systèmes de stockage qui sont responsables de la mémorisation.

Un certain nombre de travaux en électrophysiologie a eu pour objectif de caractériser la signature électrophysiologique de la reconnaissance en fonction des différents niveaux de traitement (superficiel ou sémantique) mis en œuvre lors de la phase d'encodage, avec des paradigmes classiques de reconnaissance old/new. Les résultats de cette partie de la littérature sont controversés.

Certaines de ces études en manipulant la profondeur de traitement à l'encodage, ont démontré un effet old/new dans la phase de reconnaissance, lié aux deux types d'encodage, sémantique et superficiel, entre 300-500 ms et 500-800 ms (Nyhus & Curran, 2009; Rugg et al., 2000). De plus, selon les résultats de Yonelinas et al (2001), l'encodage de type sémantique a une influence sur les effets électrophysiologiques liés à la familiarité ainsi que sur ceux liés à la récupération contextuelle des informations. En contraste avec ces résultats, d'autres études toujours réalisées avec la technique de l'EEG ont révélé une influence de la profondeur de traitement uniquement au niveau de l'index électrophysiologique de la récupération, l'effet old/new pariétal, alors que le type de traitement réalisé lors de l'encodage n'aurait aucune influence sur les réponses cérébrales liées à la familiarité (Paller & Kutas, 1992; Rugg et al., 1998). Selon d'autres études l'effet old/new pariétal serait absent après l'encodage de type superficiel et il serait donc caractéristique du processus de récupération lié à un encodage de type sémantique (Fay, Isingrini, Ragot, & Pouthas, 2005).

Greve et al (2007) ont investigué la relation entre mémoire sémantique et mémoire épisodique en utilisant un paradigme de mémoire de reconnaissance associative. Les auteurs, en

manipulant le niveau de cohérence sémantique des paires de mots à mémoriser pendant l'encodage, démontrent que l'effet électrophysiologique lié à la familiarité (l'effet old/new frontal) est plus important pour les paires de mots sémantiquement liées par rapport aux paires de mots sémantiquement non cohérentes. En revanche l'effet old/new pariétal ne semble pas modulé par la cohérence sémantique des paires de mots.

Les effets de la profondeur de l'encodage sur les corrélats neurophysiologiques de la reconnaissance épisodique ont été également caractérisées en utilisant la MEG. Dans ce cadre, différentes études, que nous avons décrit dans le paragraphe précédent, ont révélé des différences entre des sujets contrôles et des patients atteints de MA. En particulier les résultats de Walla et al. (2005) révèlent une absence de l'effet old/new temporo-pariétal dans le groupe de patients atteints de la MA après un encodage de type sémantique, alors que les résultats de Püregger et al (2003) démontrent une activité cérébrale plus importante lors de la reconnaissance liée à un encodage de type superficiel par rapport à un encodage de type profond.

Dans une autre étude, Walla et al. (2001) ont directement comparé les champs magnétiques évoqués liés à un encodage de type perceptif à ceux liés à un encodage de type sémantique dans une tâche de traitement de mots. Les auteurs ont montré que l'encodage de type sémantique était lié à une activité significativement plus forte par rapport à l'encodage de type perceptif, au niveau temporo-pariétal, entre 200 et 600 ms.

Par ailleurs, de nombreuses études ont pu montrer que les traitements profonds améliorent la mémoire, il est possible également qu'ils puissent être responsables de faux souvenirs (Attali, De Anna, Dubois, & Dalla Barba, 2009; Toglia, Neuschatz, & Goodwin, 1999). Dans ce cadre une étude en MEG (Walla et al., 2001) a montré que l'activité cérébrale liée aux fausses reconnaissances était dépendante du niveau de traitement de l'information réalisé lors de l'encodage. Ainsi les fausses reconnaissances liées à un encodage de type sémantique étaient liées à une activité cérébrale plus forte entre 300 et 700 ms au niveau temporel.

Dans le cadre de l'interaction entre le système de mémoire sémantique et le système de mémoire épisodique une seule étude à notre connaissance a adressé de façon spécifique cette question d'un point de vue électrophysiologique en utilisant l'EEG. Dans cette étude de Zion-Golumbic et al. (2010), l'objectif était d'investiguer l'influence du statut sémantique de visages (célèbres vs. inconnus) sur la successive reconnaissance dans une tâche classique de mémoire épisodique. Dans cette étude la tâche était composée d'une phase d'étude, pendant laquelle une série de visages, dont la moitié célèbres, était présentée aux sujets, qui doivent réaliser un jugement de beauté sur le stimulus selon une échelle donnée. Ensuite, pendant la

phase de test les visages déjà vus à l'encodage sont présentés parmi de nouveaux et un jugement classique type 'old/new' est demandé aux sujets.

Les résultats comportementaux confirment la théorie des niveaux de traitements car les visages célèbres sont reconnus plus facilement par rapport aux visages inconnus. D'un point de vue physiologique, les auteurs ont réalisé des analyses dans différentes bandes de fréquence ; le statut sémantique du visage semble n'avoir aucune influence sur les corrélats neuronaux de la reconnaissance épisodique. En particulier, l'activité dans les trois bandes de fréquences étudiées, thêta, alpha et gamma était modulée par le statut sémantique du visage lors de l'encodage ainsi que par le statut épisodique lors de la reconnaissance, mais aucun effet d'interaction entre l'encodage et la reconnaissance n'a été démontré. Les auteurs concluent que l'information sémantique serait utilisée uniquement quand cela est nécessaire pour l'exécution de la tâche.

Les visages représentent un type de stimulus qui a été largement utilisé pour l'étude des corrélats électrophysiologiques de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique. En particulier, les visages célèbres représentent un stimulus préférentiel pour l'étude de ces deux systèmes mnésique car ils peuvent impliquer la récupération d'information en mémoire sémantique relative au visage (ex nom, profession etc..) ainsi que le rappel d'informations autobiographique/épisodique relative au visage (ex. se souvenir de l'avoir déjà vu dans tel film ou dans une liste vue préalablement...). Dans le paragraphe suivant nous décrivons les principales composantes électrophysiologiques qui ont été décrites dans le cadre de la reconnaissance des visages.

2.6 La mémoire des visages : études électrophysiologiques

Plusieurs travaux ont été réalisés afin d'identifier les différentes composantes impliquées dans la reconnaissance des visages. Une partie de ces études s'est intéressée aux composantes plus précoces impliquées dans le traitement perceptif de ce type de stimuli. Dans ce cadre deux principales ondes, respectivement appelées VPP (*'Vertex Positive Potential'*) Jeffrey (1989) et N170 (Bentin, Allison, Puce, Perez, & McCarthy, 1996; George, Evans, Fiori, Davidoff, & Renault, 1996) ont été associées à des mécanismes de détections de percepts faciaux et plus particulièrement au module d'encodage structural des visages tel qu'il a été initialement défini par le modèle de Bruce et Young (1986). Bien qu'elles apparaissent à des latences similaires entre 140 et 200 ms après l'apparition du stimulus avec un pic de latence vers 170 ms pour la N170, ces deux ondes diffèrent par leur polarité et leur topographie sur le scalp : l'onde VPP

correspond à une positivité maximale sur les régions centro-pariétales tandis que l'onde N170 à une négativité bilatérale maximale sur les régions occipito-temporales. Différentes études ont montré que la source principale de la N170 se trouverait dans le gyrus fusiforme (Bentin et al., 1996; George et al., 1996; Puce, Allison, Spencer, & McCarthy, 1997). Un certain nombre de travaux a montré que ces composantes seraient relativement insensibles à l'aspect familier des visages, elles ont donc été associées à une étape de détection faciale antérieure aux processus de reconnaissance et de dénomination à proprement parler (Bentin & Deouell, 2000; George, Jemel, Fiori, & Renault, 1997).

Une étude comparative entre un groupe de sujets sains et un groupe de patients atteints de la MA, réalisée en EEG, a montré que la N170 était préservée chez les patients démontrant ainsi une préservation des processus perceptifs impliqués dans le traitement des visages dans la MA (Cheng & Pai, 2010). Les études en MEG menées sur les processus de perception faciale ont permis de caractériser la composante M170, qui représente l'équivalente de la composante N170. Les sources neuronales à l'origine de la composante M170 ont été localisées dans les gyri fusiformes ou à proximité dans les gyri temporaux inférieurs.

Malgré une grande variabilité des réponses parmi les sujets, une prédominance hémisphérique droite a été observée pour le traitement des stimuli faciaux.

Contrairement aux études ayant examiné les mécanismes physiologiques sous-tendant les traitements perceptifs dits de bas niveau, les études ayant examiné les étapes neurophysiologiques de reconnaissance faciale n'ont pas encore permis d'aboutir à des résultats consensuels. Dans ce cadre précis s'inscrivent les études réalisées dans le domaine de la mémoire à long terme visant à caractériser les corrélats physiologiques de la récupération d'information sémantique ou épisodique relative à un visage familier.

Les études sur les corrélats physiologiques de la récupération de l'information en mémoire sémantique relative à un visage familier se sont focalisées sur la modulation de la N400, précédemment décrite pour les traitements langagiers. Dans ce type de paradigmes, il est généralement demandé aux sujets de discriminer le plus vite possible des visages connus parmi des visages inconnus. L'analyse des PE de surface a montré la présence d'une composante négative maximale sur les aires centro-pariétales associée à la récupération d'information sémantique concernant les visages célèbres.

Certaines études ont toutefois cherché à différencier d'un point de vue topographique l'onde N400 générée par des mots de celle produite par des visages, en utilisant au sein du même paradigme ces deux types de stimuli (Burgess & Gruzelier, 1997; Schweinberger, Sommer, & Stiller, 1994).

Les résultats ont indiqué une distribution de l'activité cérébrale latéralisée sur l'hémiscale gauche pour les mots et sur l'hémiscale droite pour les visages.

Une autre composante positive a été décrite dans des études physiologiques centrées sur les corrélats physiologiques de la reconnaissance des visages célèbres. Cette positivité, liée à la reconnaissance des visages connus par rapport aux visages inconnus, est maximale environ 600 ms après la présentation du stimulus avec une distribution centro-pariétale (Boehm & Paller, 2006; Eimer, 2000).

Par contre aucune composante équivalente à la N400 et à la P600 pour les visages célèbres n'a été caractérisée en utilisant la MEG à ce jour. Lindin et al. (2010) ont investigué la dynamique spatio-temporelle d'activation dans une tâche de dénomination de visages célèbres en MEG. Les résultats de cette étude démontrent une activité au niveau temporal et frontal gauche ainsi qu'une activation bilatérale dans le gyrus parahippocampique entre 210 et 370 ms, suivie par une activation du gyrus parahippocampique et du gyrus fusiforme droits entre 370 et 520 ms. Ces activités étaient liées à la récupération d'information sémantique et lexicale en mémoire en réponse à la présentation des visages célèbres.

Une part plus large des études concernant les corrélats électrophysiologiques de la reconnaissance des visages est centrée sur la caractérisation de l'effet old/new avec des tâches de reconnaissance utilisant ce type de stimuli. Ces études restent plus nombreuses dans le champ de l'EEG que de la MEG. Dans ce contexte, certains travaux ont démontré que le corrélat électrophysiologique de la récupération consciente en mémoire épisodique, l'effet old/new pariétal, était présent indépendamment du type de matériel utilisé, dans la reconnaissance des stimuli verbaux et dans la reconnaissance des visages non familiers (Munte et al., 1997). En contraste avec ces résultats, d'autres études ont mis en évidence des différences au niveau temporel et topographique entre l'effet old/new lié à la reconnaissance des mots et celui lié à la reconnaissance des visages. En particulier, MacKenzie & Donaldson (2009) ont comparé les potentiels évoqués liés à la reconnaissance des visages non familiers à ceux liés à la reconnaissance de noms dans un même paradigme expérimental. Les résultats de cette étude révèlent des différences significatives de l'effet old/new en fonction du type de matériel utilisé : la reconnaissance du matériel verbal était liée à un effet old/new se déployant au niveau frontal entre 300 et 500 ms et au niveau pariétal gauche entre 500 et 700 ms. En revanche la reconnaissance des visages était liée à un effet old/new frontal antérieur entre 500 et 700 ms et un effet plus tardif toujours au niveau des capteurs frontaux avec une latéralisation à droite entre 700 et 900 ms. Les auteurs suggèrent que l'activité frontale liée à

la reconnaissance des visages serait le reflet d'un effort plus important pour la reconnaissance de ces stimuli par rapport aux noms.

D'autres études réalisées en EEG ont permis d'identifier les corrélats de la familiarité et de la récupération en mémoire épisodique en utilisant des visages non familiers. Les résultats de ces études restent controversés. Certaines études ont démontré un effet old/new frontal culminant à 400 ms lié au processus de familiarité et un effet parietal entre 500 et 800 ms plutôt lié à la récupération consciente de l'information (Curran & Hancock, 2007). Ces résultats sont en accord avec les autres études électrophysiologiques réalisées en utilisant d'autres types de stimuli dans le cadre de la théorie de deux processus de la mémoire de reconnaissance. Néanmoins, d'autres travaux ont démontré que dans le cadre de la reconnaissance des visages le processus de familiarité serait lié à une activité plutôt postérieure alors qu'un effet old/new au niveau frontal était le reflet de la récupération consciente des informations concernant les visages (MacKenzie & Donaldson, 2007; Yovel & Paller, 2004). Dans ce même contexte Paller et al. (2000) ont démontré que l'effet old/new lié à la reconnaissance des visages accompagnés d'une information biographique est présent aussi bien dans les régions postérieures du scalp que dans les régions antérieures. En revanche, l'effet old/new lié aux visages, présentés sans information biographique, est présent seulement dans les régions postérieures. Les auteurs suggèrent que l'effet old/new antérieur est lié à la récupération de l'information biographique du visage lors de la reconnaissance, et que le même effet dans les régions postérieures est uniquement lié à la récupération des informations relatives aux caractéristiques visuelles du visage.

D'autres recherches ont investigué la modulation de l'effet old/new en utilisant des visages célèbres. En particulier, Guillaume et al. (Guillaume et al., 2009) ont comparé l'effet old/new lié à la reconnaissance des objets et des visages célèbres. Leurs résultats démontrent des effets old/new latéralisés dans l'hémisphère droit pour la reconnaissance de visages célèbres et dans l'hémisphère gauche pour la reconnaissance des objets. De plus, entre 400 et 600 ms l'activité cérébrale évoquée par la reconnaissance des visages célèbres était plus forte par rapport à celle liée à la reconnaissance des objets. Ces résultats ont été expliqués par la récupération des informations sémantiques relatives aux visages célèbres.

Une étude réalisée en intracérébral chez des patients épileptiques (Dietl et al., 2005) a démontré que le traitement des visages célèbres serait lié à des activations des régions temporales médiales. En particulier, le générateur de la composante N400 était situé dans le cortex rhinal alors que les régions sous-jacentes à la P600 étaient situées dans l'hippocampe.

Les deux composantes étaient modulées par l'effet de répétition : leur amplitude décroît avec la deuxième présentation du visage.

L'effet old/new pariétal et l'effet frontal précoce représentent les corrélats électrophysiologiques de la récupération en mémoire explicite. Une partie de la littérature électrophysiologique sur la mémoire des visages a été focalisée sur l'étude des corrélats physiologiques de la mémoire implicite avec l'utilisation des paradigmes d'amorçage. Les résultats de ces études ont démontré la présence de deux effets de répétition : un premier effet précoce qui commence environ entre 250 ms et 300 ms après la présentation du stimulus (N250r) et qui consiste dans un accroissement de négativité au niveau des capteurs temporaux et un accroissement de positivité au niveau des capteurs frontaux. Ces deux effets résultent de la comparaison des potentiels évoqués par la répétition des visages connus et ceux évoqués par la répétition des visages inconnus. Certaines études ont démontré une absence de ces effets de répétition pour les visages inconnus, alors que d'autres travaux ont seulement révélé une diminution de ces effets dans la reconnaissance des visages inconnus (Schweinberger, Huddy, & Burton, 2004; Schweinberger, Pickering, Jentsch, Burton, & Kaufmann, 2002). Un deuxième effet de répétition a été caractérisé par les études en mémoire implicite des visages. Cet effet consiste en un accroissement de positivité entre 300 ms et 600 ms au niveau centro-pariétal qui est plus ample pour les visages familiers que pour les visages inconnus (Schweinberger et al., 2002). Il a été montré que cet effet est indépendant du type de matériel utilisé car il est présent aussi bien dans la reconnaissance des visages que dans la reconnaissance des noms du visage (Sommer et al., 1997).

Les études réalisées en MEG sur les corrélats neuronaux de la mémoire des visages sont encore une fois beaucoup moins nombreuses par rapport aux études réalisées en EEG. Dans ce contexte, certaines études ont investigué la dynamique spatio-temporelle de l'activité cérébrale liée à l'encodage des visages non familiers en mémoire ou à leur récupération.

En particulier l'étude de Pazo-Alvarez et al (2008) a comparé l'activité cérébrale liée à l'encodage en mémoire des visages ou des noms présentés en isolation à l'activité cérébrale liée à un encodage de type associatif, pendant lequel le visage était présenté en association avec un nom. Les résultats de cette étude démontrent une activation au niveau du lobe perisylvien temporel liée à l'encodage des deux types de stimuli : les visages et les noms présentés en isolation avec une latéralisation droite pour les visages et gauche pour les noms. De plus l'encodage des visages était lié à une activité dans les zones occipitales et occipito-temporales droites et une activité au niveau préfrontal droite était présente pour les deux stimuli présentés en isolation. Une activité bilatérale préfrontale était également trouvée

pendant l'encodage bimodal. Dans le cadre des études en MEG sur la reconnaissance des visages, Lee et al (2005) ont caractérisé les corrélats neuronaux de la reconnaissance des visages non familiers avec un paradigme classique old/new. Les résultats des analyses en reconstruction de sources démontrent une activation des régions du cortex temporal ventral ainsi que du cortex temporal latéral avec une prédominance de l'activité cérébrale dans l'hémisphère droit. La latéralisation de cette activité dans l'hémisphère droit était particulièrement importante entre 350 ms et 600 ms après la présentation du stimulus reflétant ainsi la prédominance de l'hémisphère droit dans les processus pré- et post-reconnaissance impliqués dans la mémoire des visages. D'autres études se sont intéressées à l'étude des effets de répétitions plus précoces liées aux visages en utilisant la MEG. Dans ce cadre, Schweinberger et al (2007) ont démontré un effet de répétition entre 220 et 330 ms (M250r) au niveau occipito-temporal avec une latéralisation à droite qui était plus large pour les visages par rapport aux visages inversés et aux images de voiture. Les générateurs de la M250r ont été trouvés au niveau du gyrus fusiforme.

Des études récentes ont caractérisé les corrélats physiopathologiques de la reconnaissance des visages connus dans la prosopagnosie (Dobel, Junghöfer, & Gruber, 2011; Dobel, Putsche, Zwitserlood, & Junghöfer, 2008). La prosopagnosie représente un type d'agnosie dans lequel le patient est atteint d'un déficit sélectif de reconnaissance des visages. En particulier, une étude récente (Dobel et al., 2011) a révélé une réduction de l'activité oscillatoire dans la bande de fréquence gamma en réponse aux visages connus par rapport aux visages inconnus au niveau temporo-pariétal. L'activité dans la bande de fréquence gamma était particulièrement réduite chez les patients atteints de prosopagnosie par rapport aux sujets sains.

En conclusion les visages représentent un stimulus préférentiel pour l'étude de la relation entre les systèmes de mémoire. Bien que la reconnaissance de ce type de stimuli implique des processus très spécialisés, l'étude des corrélats neuronaux de la reconnaissance des visages célèbres peut se révéler très utile pour mieux comprendre non seulement les mécanismes spécifiques liés aux visages, mais aussi d'une manière générale, les relations entre les différents systèmes mnésiques dans le cadre du fractionnement de la mémoire à long terme. C'est dans ce contexte théorique que s'inscrivent nos études réalisées en MEG.

3. LES DISTORTIONS MNESIQUES

La mémoire humaine n'est pas une copie fidèle de la réalité vécue. Le rappel, normal et pathologique peut être contaminé par des « distorsions mnésiques », c'est-à-dire par l'évocation d'épisodes ou d'informations erronées.

Si les recherches en neuropsychologie se sont surtout centrées sur l'étude des symptômes négatifs, qui accompagnent les désordres mnésiques liés aux pathologies cérébrales (déficit de rappel ou de reconnaissance d'une information étudiée), un intérêt croissant s'est développé ces dernières années pour l'étude des symptômes positifs (faux rappels ou fausses reconnaissances). L'évaluation des distorsions mnésiques est importante dans l'évaluation clinique des fonctions mnésiques, car elles peuvent limiter l'autonomie du patient, souvent plus encore que les oublis. Un sujet, par exemple peut avoir le souvenir d'avoir éteint le gaz alors qu'il a seulement pensé à le faire. Ces distorsions de la mémoire peuvent également se rencontrer chez les sujets sains, ce qui soulève la question récurrente de la frontière du normal au pathologique. Tout souvenir contient une part de déformation puisqu'il est une reconstruction plus ou moins approximative de la réalité à partir de ce que nous connaissons de nous-mêmes et de souvenirs de détails vécus.

Du point de vue théorique, l'étude des distorsions mnésiques présente un intérêt majeur dans la mesure où ces dernières peuvent fournir des informations sur le fonctionnement de la mémoire, comme le rôle des mécanismes d'encodage et de récupération ou encore la relation entre les différents systèmes mnésiques. L'étude des distorsions mnésiques peut également éclairer le rapport entre la mémoire et d'autres fonctions cognitives comme les fonctions exécutives.

Différents facteurs peuvent être impliqués dans la production des distorsions mnésiques, notamment des facteurs psychologiques, liés à des processus anormaux modulés par des croyances personnelles ou une basse estime de soi ; des facteurs sociaux comme des constrictions sociales qui induisent des préoccupations particulières, ou encore des facteurs biologiques comme par exemple une lésion cérébrale. Les manifestations des distorsions mnésiques peuvent être le résultat de l'interaction entre les différentes variables citées ci-dessus. Une modélisation possible de ces phénomènes complexes est proposée par Kopelman (1999). L'auteur décrit un modèle comprenant le système de mémoire, le système exécutif, ainsi que l'intégration de facteurs sociaux et des systèmes de «croyance personnelle».

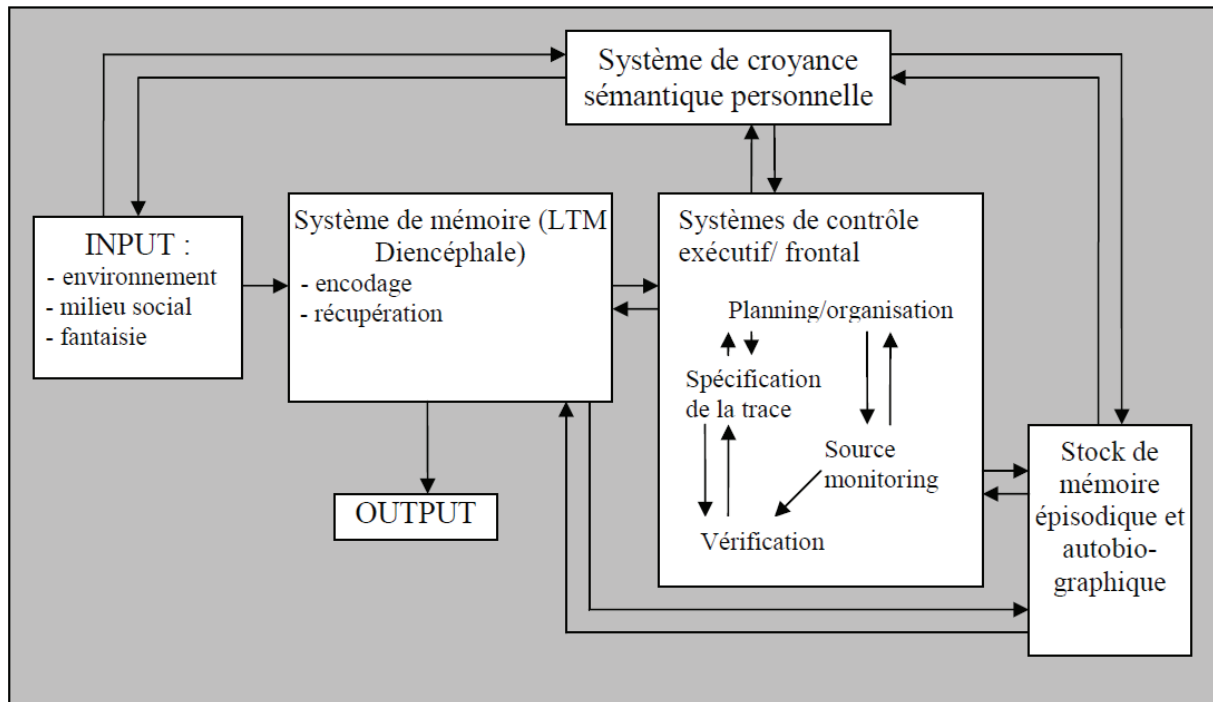


Figure 10 : Systèmes impliqués dans la production de faux souvenirs selon le modèle proposé par Kopelman (1999). D'après (Attali, La Corte, & Dalla Barba, 2010).

Nous décrivons dans un premier temps les trois types de distorsions mnésiques majoritairement étudiés en littérature : les intrusions, les fausses reconnaissances et les confabulations. Ensuite nous décrivons plus en détail les mécanismes impliqués dans la confabulation, qui recouvre un intérêt majeur pour la deuxième partie expérimentale de cette thèse. Dans ce cadre nous présenterons une synthèse des différents modèles proposés pour son explication ainsi que ses bases neuro-anatomiques.

3.1 Les différents types de distorsions mnésiques

3.1.1 Les intrusions

Les intrusions peuvent être définies comme la récupération non intentionnelle d'informations inappropriées lors du rappel (libre ou indicé) de liste de mots (Dalla Barba, Parlato, Iavarone, & Boller, 1995; Desgranges et al., 2002), ou d'histoires (Dalla Barba & Wong, 1995).

En 1982, Fuld et al. (Fuld, Katzman, Davies, & Terry, 1982) ont suggéré que les intrusions étaient un marqueur qualitatif spécifique dans l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA). Par la suite, (Shindler, Caplan, & Hier, 1984) ont rapporté que bien que les intrusions soient habituellement utilisées pour distinguer les patients déments des non déments, elles ne peuvent cependant pas être considérées comme un index spécifique de la MA, puisqu'elles ont été observées dans de nombreuses autres pathologies neurologiques, notamment dans

l'amnésie (Butters, 1987; Dalla Barba, 1993; Dalla Barba & Wong, 1995; Kopelman, 1987), dans la dépression (Dalla Barba & Wong, 1995) et, à un degré moindre, chez les sujets normaux (Dalla Barba, 1993; Granholm & Butters, 1988; Kopelman, 1987). Au-delà de l'analyse concernant la quantité d'intrusions produites, qui ne nous aide que partiellement dans le diagnostic différentiel des patients MA, c'est l'analyse qualitative de ce type d'erreur qui pourrait être plus éclairante. Dans ce cadre, deux types d'intrusions qualitativement différents ont été décrits dans la MA : les intrusions sémantiquement reliées à l'information à rappeler et les intrusions non reliées à l'information à rappeler (Loewenstein et al., 1991; Rouleau, Imbault, Laframboise, & Bédard, 2001). Selon les auteurs, les premières pourraient être attribuées à une défaillance dans le processus d'encodage de type sémantique (profond), tandis que les intrusions non reliées reflèteraient plutôt un déficit dans le processus de contrôle et d'inhibition de l'information.

D'une manière générale, les intrusions sont souvent assimilées aux confabulations provoquées et elles sont donc considérées dans la plupart des recherches expérimentales comme '*confabulation like behaviour*'. Dans la suite, nous décrirons plus en détail les différentes théories proposées pour l'explication de la confabulation.

Bases neuro-anatomiques des intrusions

La question des régions cérébrales impliquées lors de la production spécifique d'intrusions n'est toujours pas résolue. (Deweert et al., 1995) ont montré que le volume de l'hippocampe, chez un groupe de 18 patients atteints de la MA serait corrélé avec le nombre d'intrusions au test du Grober et Buschke, suggérant une dépendance entre la production d'intrusions et cette région cérébrale. (Desgranges et al., 2002) ont étudié en TEP les bases neurales des intrusions dans un test de mémoire épisodique, dans une population de patients atteints de la MA. Les auteurs ont montré que les mécanismes responsables des intrusions produites en rappel libre et ceux des intrusions produites en rappel indicé étaient différents. En particulier, les intrusions en rappel libre, qu'elles soient sémantiquement reliées ou non à l'information cible, étaient corrélées avec le métabolisme du cortex préfrontal dorsolatéral droit, reflétant plutôt un déficit dans les processus stratégiques de récupération tels que le contrôle et la vérification de l'information récupérée. Par ailleurs, les intrusions produites en rappel indicé, qui sont généralement d'ordre sémantique, étaient localisées dans le cortex entorhinal/périorhinal gauche, et semblaient impliquer des processus associatifs/indice-dépendants en reflétant un 'véritable' déficit mnésique (Grober & Buschke, 1987).

3.1.2 Les fausses reconnaissances

Les fausses reconnaissances sont un type de distorsion mnésique qui renvoie au fait qu'un sujet affirme reconnaître un item (mot, dessin, photographie) alors qu'il ne lui a pas été présenté précédemment. Ce type de distorsion mnésique apparaît quand un sujet pense, de façon incorrecte avoir encodé préalablement un item nouveau ou un nouvel événement. Plusieurs recherches se sont intéressées à ces distorsions mnésiques en utilisant un paradigme expérimental particulièrement adapté à ce type d'étude. Ce paradigme, initialement développé par Deese (1959) puis adapté par Roediger et McDermott (1995) est connu en littérature comme le paradigme Deese, Roediger, McDermott ou DRM. Cette épreuve consiste en une tâche de rappel et/ou de reconnaissance d'une liste de mots à partir de listes préalablement apprises. Pendant la phase d'encodage, on présente au sujet une liste de mots sémantiquement reliés à un mot cible, qui lui n'est pas présenté. Par exemple, la liste correspondant au mot cible 'musique' est composée des mots *chant, piano, violon, instrument, clarinette, concert, accordéon, danse, etc...* Lors de la phase de rappel, on demande au sujet de rappeler le plus possible de mots présentés précédemment. Enfin lors de la phase de reconnaissance, on demande au sujet de reconnaître les mots préalablement présentés parmi un ensemble de mots déjà étudiés, de mots distracteurs non reliés sémantiquement, et de mots cibles reliés sémantiquement mais non présentés lors de l'encodage. La présentation de telles listes a pour effet de provoquer un taux élevé de fausses reconnaissances des mots cibles chez les sujets sains (Balota et al., 1999; Budson et al., 2002; Deese, 1959).

En particulier, les résultats montrent que les sujets rappellent environ 65% des mots étudiés (présentés dans les listes étudiées), mais que le rappel des mots cibles (absent des listes étudiées) atteint environ 40 %.

Les fausses reconnaissances trouvent des éléments d'explication dans diverses théories. Certaines postulent un défaut des mécanismes d'encodage, d'autres se basent plutôt sur des dysfonctionnements au moment de la récupération. Nous allons exposer ci-dessous brièvement quelques unes de ces théories :

a) Déficit d'encodage

Implicit Associative Response Account

L'hypothèse de la « réponse associative implicite » (IAR) (Underwood, 1965) postule que lors de la présentation d'un item, en plus de l'activation de la représentation propre de cet

item, il y aurait une propagation de l'activation aux items appartenant au même champ sémantique. L'activation du réseau sémantique associé au mot cible va donc accroître la familiarité des items cibles mais également des items associés, augmentant le risque de les reconnaître à tort. Dans une épreuve d'apprentissage de mots telle que le DRM, les sujets étudient beaucoup de mots reliés sémantiquement, ce qui peut les conduire à activer eux-mêmes la représentation du mot distracteur. Au moment de la reconnaissance, les sujets peuvent être amenés à reconnaître à tort ce distracteur, puisqu'ils l'ont précédemment activé. Les faux souvenirs résulteraient donc d'une confusion de la source d'apprentissage entre l'information externe réellement apprise et l'information générée personnellement, et implicitement par le sujet qui réalise une association avec l'item cible (Johnson, Hashtroudi, & Lindsay, 1993)

Fuzzy Trace Theory

La *Fuzzy Trace Theory* (Reyna & Brainerd, 1995) est basée sur le concept de « *constructive memory framework* » (Schacter, Norman, & Koutstaal, 1998) qui postule l'existence de deux types de représentations indépendants, les représentations « **Gist** » ou représentations sémantiques globales et les représentations « **Verbatim** » ou représentations perceptives spécifiques, détaillées, discriminantes. D'après cette conception multi-stockage, l'encodage d'un mot nécessite la mémorisation de son idée générale (représentation **gist**) et de sa spécificité (représentation **verbatim**), ces deux types de représentations étant stockés de façon parallèle. Dans une tâche telle que le DRM, si beaucoup de mots appartenant au même réseau sémantique sont étudiés, il peut y avoir un fort recouvrement de leurs représentations en mémoire. Les représentations « Gist », communes aux différents mots, seront renforcées mais le processus de séparation des patterns devra être particulièrement efficace, pour garder séparées les représentations de chaque mot. Un défaut pour garder les représentations séparées induira une bonne mémoire des traits que les mots ont en commun, mais une mauvaise mémoire des détails spécifiques de chaque item. Il en découlera un taux de reconnaissance correcte élevé mais également un taux de fausses reconnaissances élevé. Ainsi, l'apprentissage d'une liste de mots engendrerait la création de faux souvenirs dès lors qu'il y a perte de la spécificité (**verbatim**) des mots au profit de la prépondérance de l'idée générale (**gist**).

Plusieurs travaux ont étudié ce phénomène dans différentes pathologies, notamment chez des patients amnésiques avec une lésion du lobe temporal médial (Koutstaal, Schacter, Verfallie,

Brenner, & Jackson, 1999; Koutstaal, Verfaellie, & Schacter, 2001; Melo, Wincour, & Moscovitch, 1999), ou chez des patients atteints de MA (Balota et al., 1999; Budson, Daffner, Desikan, & Schacter, 2000; Budson, Desikan, Daffner, & Schacter, 2001; Budson, Sullivan, Daffner, & Schacter, 2003). Les résultats de ces études, utilisant du matériel verbal, montrent un pattern commun : les patients produisent moins de reconnaissances correctes des items étudiés, mais également moins de fausses reconnaissances des distracteurs sémantiquement reliés, que les sujets contrôles. De plus, ces patients produisent plus de fausses reconnaissances de distracteurs non reliés que reliés (Hodges et al., 1992; Melo et al., 1999; Snowden et al., 1989).

Ces deux théories se basent donc sur l'idée que les fausses reconnaissances seraient dues à un défaut des mécanismes d'encodage. Afin de démontrer que les processus d'encodage sont impliqués dans la production de faux souvenirs, d'autres auteurs ont manipulé la nature des traitements mis en œuvre à l'encodage pour voir s'ils induisaient des effets sur le nombre de faux souvenirs. Ils ont donc utilisé des tâches orientées afin de faire varier la nature et la qualité de l'encodage. Craik et Tulving (1975) ont démontré qu'un apprentissage orienté vers un encodage général, basé sur l'appartenance catégorielle d'un stimulus augmente la rétention d'informations apprises, mais également le nombre de fausses reconnaissances, comparativement à un encodage superficiel basé sur le traitement des caractéristiques perceptives. Les résultats de Rhodes et Anastasi (2000) corroborent les précédents puisque les sujets semblent rappeler plus de mots cibles et de leurs critiques quand les items sont encodés à un niveau sémantique qu'à un niveau formel.

A l'inverse, si l'on favorise le traitement « distinctif », qui souligne la spécificité de chaque information, le nombre de fausses reconnaissances sera réduit (Hunt, 2003; McCabe, Presmanes, Robertson, & Smith, 2004). Ces études ont orienté l'encodage des informations en insistant sur les traits particuliers d'un item à apprendre, afin qu'il puisse être différencié d'autres items partageant des caractéristiques similaires. Ce traitement distinctif induit une diminution des fausses reconnaissances.

b) Déficit de récupération

Bind Cue Decide Model of Episodic Memory (BCDME)

Ce modèle, mis au point par Dennis et Humphreys (2001), explique le phénomène des fausses reconnaissances, spécifiquement pour du matériel verbal, par le fait que lors de la récupération d'un mot, le contexte expérimental dans lequel le mot a été encodé ainsi que les différents contextes dans lesquels ce mot a été précédemment rencontré se superposent. De cette façon la reconnaissance d'un mot se ferait, dans un contexte « *bruité* ». Ainsi, la récupération correcte d'un mot fréquent ou fortement « ancré » serait déterminée par la capacité du sujet à discriminer les contextes d'apprentissage, ainsi que le type de traitement effectué lors de l'encodage.

Activation Monitoring Framework (AMF)

La théorie AMF (Roediger, Watson, McDermott, & Gallo, 2001) associe le concept de l'activation des représentations « *gist* » pendant l'encodage avec l'idée qu'un processus de monitoring serait nécessaire lors de la récupération pour discriminer la source de l'information. En effet, l'apprentissage d'une liste de mots reliés est susceptible d'activer les distracteurs reliés par un phénomène de diffusion de l'activation au reste du réseau sémantique. L'activation de ces distracteurs amplifierait leur familiarité et augmenterait ainsi leur chance d'être reconnus à tort. Pour éviter ces fausses reconnaissances, la mise en jeu d'un processus de monitoring apparait donc nécessaire.

Ces deux dernières théories supposent que les fausses reconnaissances seraient causées par un dysfonctionnement des mécanismes de récupération des informations préalablement apprises. D'après la théorie de l'activation de Mandler (1980) et la procédure de dissociation des processus de Jacoby (1991), la récupération se ferait grâce à deux voies d'accès à la trace mnésique: - l'une basée sur le sentiment de familiarité, dépendant de la réactivation directe et automatique de la représentation du stimulus en mémoire et n'impliquant pas la conscience des détails épisodiques. - l'autre basée sur la recherche consciente en mémoire, dépendant d'un traitement contrôlé, cognitif et attentionnel et permettant la reconstruction intentionnelle d'un événement antérieur.

Les fausses reconnaissances seraient imputables à un déficit des processus conscients de récupération, qui empêche une bonne discrimination de la source d'acquisition de

l'information. D'après Tulving (1972, 1985), la source d'acquisition des informations, qui renvoie au contexte spatio-temporel d'apprentissage, est caractéristique de la mémoire épisodique. Si le souvenir de la source d'acquisition des informations apparaît comme un élément indispensable au bon fonctionnement de la mémoire épisodique, son oubli apparaît quant à lui comme un élément générateur de fausses reconnaissances (Rybash & Hrubí-Bopp, 2000).

Bases neuro-anatomiques des fausses reconnaissances

Les études en neuroimagerie visant à mettre en évidence les bases neuroanatomiques des fausses reconnaissances utilisent des paradigmes expérimentaux qui permettent de comparer les activations cérébrales produites durant les vraies reconnaissances et celles produites lors des fausses reconnaissances. Schacter et al. (1996) ont étudié les bases neurales des fausses reconnaissances en utilisant le paradigme DRM à l'aide de la TEP. Des comparaisons directes entre vraies et fausses reconnaissances indiquent une activation plus importante des régions temporo-pariétales gauches pour les vraies reconnaissances, alors qu'aucune région ne semble spécifiquement activée par les fausses reconnaissances. Ce résultat est toutefois remis en cause par Schacter et collaborateurs dans une autre étude (Schacter, Verfaellie, & Anes, 1997) lorsqu'ils reproduisent cette expérience en IRMf et démontrent un pattern d'activation similaire entre les vraies et les fausses reconnaissances.

Cabeza et al. (1997) ont tenté de mettre en évidence les régions cérébrales sous-tendant les différents processus mis en jeu lors de la récupération d'une information, à savoir les régions responsables des processus perceptifs ('item-spécifique') et les régions cérébrales de l'activation des représentations sémantiques ('gist-représentation'). Grâce à une épreuve de reconnaissance de mots avec encodage spécifique de la source (voix d'homme ou de femme), ils ont montré que le gyrus parahippocampique serait plus impliqué dans les processus sensoriels de recouvrement de la source du contexte, alors que l'hippocampe, activé de la même façon lors des vraies et des fausses reconnaissances, serait impliqué dans les processus de type sémantique.

D'autres travaux ont investigué les corrélats neuronaux des fausses reconnaissances avec la technique de l'EEG. Par exemple Curran et Schacter (Curran, Schacter, Johnson, & Spinks, 2001) en mesurant les potentiels évoqués lors du paradigme DRM mettent en évidence une activation précoce du lobe pariétal gauche (effet old/new) plus importante lors des vraies reconnaissances que lors des fausses reconnaissances.

3.1.3 Les confabulations

La confabulation a été un domaine d'intérêt pour les cliniciens et les scientifiques dès le début du siècle dernier (Bonhoeffer, 1904). Cependant, on ne dispose toujours pas à l'heure actuelle d'une définition formellement acceptée. Ce phénomène a été initialement défini par Berlyne (1972) comme une 'falsification de la mémoire qui intervient sans troubles de la conscience et en association avec une amnésie d'origine organique'.

Ce symptôme s'observe fréquemment chez les patients amnésiques inconscients de leur déficit de mémoire. Dalla Barba (1993), définit alors les confabulations comme des actions et affirmations verbales incohérentes avec l'histoire du sujet, son passé et sa situation actuelle, et produites de manière non intentionnelle.

Les pathologies cérébrales pouvant être à l'origine d'un syndrome amnésico-confabulatoire sont nombreuses et variées. Bien que la confabulation représente un symptôme majeur du syndrome de Korsakof, elle peut être observée dans de nombreuses situations cliniques comme les ruptures d'anévrysme des artères communicantes antérieures et postérieures (Dalla Barba, Boissé, Bartolomeo, & Bachoud-Lévi, 1997; De Luca, 1993; De Luca & Cicerone, 1991; De Luca & Diamond, 1995), les traumatismes crâniens (Demery, Hanlon, & Bauer, 2001; Schacter, Curran, Galluccio, Milberg, & Bates, 1996; Schnider, Gutbrod, & Schroth, 1996), l'amnésie post-traumatique et les états confusionnels, la démence de type Alzheimer (Dalla Barba & Nedjam, 1999; Dalla Barba, Nedjam, & Dubois, 1999; Kopelman, 1987), la démence fronto-temporale (Nedjam, Dalla Barba, & Pillon, 2000), la schizophrénie (Dab, Morais, & Frith, 2004; Kopelman, Guinan, & Lewis, 1995).

Différents types de confabulation

Le contenu de la confabulation peut varier considérablement, de l'altération subtile d'événements et d'informations, au récit d'épisodes bizarres et non plausibles, jusqu'à la déformation grossière d'informations sémantiques.

En reprenant une idée déjà proposée par Bonhoeffer et par Berlyne, Kopelman a proposé en 1987 une distinction entre confabulations provoquées et confabulations spontanées (Kopelman, 1987). Les confabulations provoquées sont celles qui sont produites comme réponse à une question directe. Ainsi Kopelman pense que les confabulations provoquées constituent une réponse normale à une mémoire déficitaire. Comme les erreurs d'intrusion produites par les sujets normaux dans des intervalles test-retest très long, elles apparaîtraient

pour combler les ‘vides’ laissés par une mémoire défaillante. Les intrusions peuvent donc être considérées comme un type de confabulation provoquée. Ces confabulations se rencontrent aussi bien en mémoire épisodique qu’en mémoire sémantique (Dalla Barba, 1993; Kopelman, Ng, & Van Den Brouke, 1997). Les patients qui produisent uniquement des confabulations provoquées n’agissent jamais en conséquence puisque les confabulations surviennent uniquement en situation de test et sont toujours en rapport avec les questions posées (Schnider, von Däniken, & Gutbrod, 1996).

Les confabulations spontanées sont celles qui sont produites sans être sollicitées. Cependant, les confabulateurs spontanés ne confabulent pas en toute situation, et peuvent même ne pas confabuler dans des tests standards de mémoire (Dalla Barba, 1993; Kopelman, 1999). Le contenu de ces confabulations a été conceptualisé à l’origine comme ‘fantastique’ (Berlyne, 1972), ce qui suggère que les confabulateurs produiraient nécessairement des faux souvenirs grandioses et bizarres.

Malgré le nombre d’observations qui ont conforté cette dichotomie sur le plan clinique et expérimental (Kopelman, 1987; Schnider et al., 1996), la frontière entre confabulations spontanées et provoquées semble souvent une décision arbitraire. Dans ce contexte, différents auteurs soutiennent que cela n’a pas de sens d’imposer une dichotomie entre confabulation provoquée et spontanée, et que l’on devrait regarder la confabulation comme une variable continue entre des distorsions mineures et des distorsions plus fantastiques des souvenirs (Dalla Barba, 1993; Fischer, Alexander, D’Esposito, & Otto, 1995).

En particulier, Dalla Barba (1993) propose une classification basée sur la qualité sémantique du contenu et non pas sur la modalité d’apparence (spontanée vs provoquée). Il propose une dichotomie entre confabulations avec un contenu cohérent sur le plan sémantique et des confabulations caractérisées par leur contenu incohérent sur le plan sémantique.

Une classification plus récente a été proposée par Schnider (2008) qui distingue entre quatre types de confabulations : les intrusions dans les tests de mémoire, les confabulations momentanées qui consistent en des déclarations fausses, quand le patient est incité à répondre à des questions, les confabulations fantastiques, qui n’ont aucune relation avec la réalité et les confabulations comportementales spontanées qui sont une forme de confabulation caractérisée par le fait que la pensée et le comportement sont guidés par des traces mnésiques qui ne se réfèrent pas à la situation actuelle du patient (Schnider, 2003; Schnider, 2008; Schnider & Ptak, 1999). Les patients agissent sur la base de souvenirs et d’anticipations qui guidaient correctement le comportement dans le passé, mais qui ne se réfèrent plus à la situation

actuelle (typiquement une hospitalisation). Ce trouble est toujours accompagné d'une désorientation et d'une amnésie sévère.

Plus récemment, nous avons proposé une nouvelle classification des confabulations en mémoire épisodique et en mémoire sémantique, basée sur une analyse qualitative de leur contenu (La Corte, Serra, Attali, Boissé, & Dalla Barba, 2010). Cette classification comprend six types de confabulations. Elle sera détaillée dans la partie expérimentale de cette thèse.

3.2 Théories explicatives sur l'origine de la confabulation

Les théories proposées pour expliquer les mécanismes des confabulations sont nombreuses et variées.

3.2.1 Hypothèse du Gap-Filling

Une des premières hypothèses à avoir été évoquée pour expliquer les confabulations est celle de la compensation d'un déficit de mémoire au moyen d'informations fictives (Bonhoeffer, 1904; Joseph, 1986; Talland, 1965). D'après cette théorie, les confabulations exprimeraient l'interaction entre les souvenirs préservés et les souvenirs défectueux, et seraient motivées et construites sur des bases rationnelles et raisonnables (Conway & Tacchi, 1996; Marshall, Halligan, & Wade, 1995). Cette hypothèse sera infirmée par de nombreux auteurs qui s'appuient sur l'examen de patients déficitaires à certaines tâches de mémoire sans pour autant confabuler à ces mêmes tâches (Dalla Barba, Cipolotti, & Denes, 1990), ou à l'inverse sur l'observation de patients confabulateurs sans déficit mnésique (Papagno & Baddeley, 1997). D'autres explications vont donc être recherchées pour donner naissance à de nouvelles hypothèses.

3.2.2 Hypothèse du Dysfonctionnement Frontal

Cette hypothèse suppose que le lobe frontal est une structure neurale impliquée dans l'organisation de la recherche en mémoire à long terme et dans l'évaluation du résultat de cette recherche. Dans cette optique, la confabulation résulterait d'une altération de cette recherche ainsi que d'un dysfonctionnement des processus de contrôle sous-tendus par les structures frontales pouvant survenir à deux niveaux : celui des processus généraux de

contrôle mnésique (Burgess & Shallice, 1996; Moscovitch, 1989; Moscovitch & Melo, 1997), et celui des processus de contrôle de la source du souvenir (Johnson, 1991; Johnson et al., 1993).

a) Dysfonctionnement des processus de contrôle de la récupération stratégique

Une des hypothèses mettant en jeu l'implication des lobes frontaux est celle d'un déficit des processus stratégiques de recherche. Ainsi, dans sa description des processus de contrôle mnésiques, Moscovitch distingue deux types de processus de récupération de l'information : le système de récupération associative et le système de récupération stratégique (Moscovitch, 1989, 1995; Moscovitch & Winocur, 2002; Nadel & Moscovitch, 1997). Les processus de récupération associatifs relèvent d'une comparaison passive des informations avec les traces mnésiques stockées, ils sont automatiques, non volontaires et indépendants des processus exécutifs. Les processus de récupération stratégiques, sont au contraire actifs, volontaires et demandent un effort de recherche en mémoire à long terme. Ils jouent un rôle aussi bien au stade initial qu'au stade final du processus de récupération et de recherche.

Au stade initial, les processus stratégiques sont impliqués dans la délimitation du problème mnésique sur la base des connaissances disponibles en contraignant la recherche et en utilisant des connaissances générales ou personnelles. Au stade final, une fois la trace mnésique récupérée, d'autres processus stratégiques contrôlent le résultat de cette recherche pour évaluer et vérifier les éléments récupérés. En outre, ces processus stratégiques placent les éléments mnésiques récupérés dans leur propre contexte spatio-temporel, car les éléments des souvenirs ne seraient pas organisés dans un contexte chronologique. D'après Moscovitch, les confabulations seraient donc la conséquence d'un déficit des processus de contrôle impliqués dans la récupération stratégique des informations en mémoire. Selon Moscovitch et Melo (1997), ces différents aspects de la récupération sont régis par des processus différents : ainsi recherche et contrôle seraient en principe dissociables l'un de l'autre. En particulier, les patients amnésiques non confabulateurs ont un déficit spécifique de recherche alors que les patients confabulateurs ont un déficit du processus de recherche et un déficit de contrôle. Un déficit au niveau du seul processus de recherche mnésique se traduit uniquement par des omissions en rappel, alors qu'un déficit de recherche et de contrôle et de vérification induit des confabulations.

Burgess et Shallice (1996) soutiennent cette explication en décrivant les trois composantes qui peuvent entraîner des confabulations lorsque leur fonctionnement est altéré (cf. Figure 11) :

- Processus *descriptif* : il spécifie la trace requise par la tâche de récupération. Son altération va augmenter les chances qu'un souvenir inapproprié soit récupéré.
- Processus *éditeur* où la trace de sortie est continuellement contrôlée, pour vérifier si elle correspond aux attentes de la tâche. Un dysfonctionnement de ce processus empêcherait un contrôle du contenu du souvenir récupéré en fonction du contexte.
- Processus *médiateur* : il évalue et contrôle la plausibilité du souvenir. S'il est altéré, le sujet ne pourra pas vérifier si l'événement récupéré est plausible.

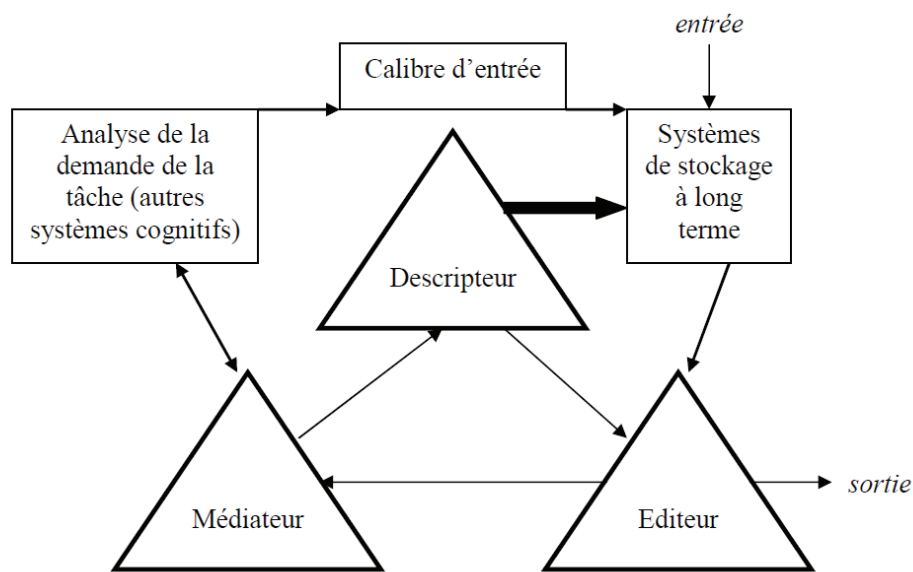


Figure 11 : Modèle des processus de contrôle impliqués dans la récupération d'un souvenir (repris de Attali et al. 2010)

Pour Burgess et Shallice, lorsque l'éditeur est déficitaire, les sujets confabulateurs répondent aux questions sans contrôle et sans autocorrection. Le médiateur contrôle les opérations cognitives (stratégiques et de résolution de problèmes) concernant la plausibilité des éléments mnésiques : une altération à ce niveau produit des erreurs de raisonnement et des réponses bizarres ou 'fantastiques'.

Au total, l'hypothèse du dysfonctionnement frontal suppose donc que les confabulations surviennent uniquement lors de la récupération des informations en mémoire à long terme et non lors des phases d'encodage ou de stockage.

b) Dysfonctionnement du contrôle de la source du souvenir

Johnson (Johnson et al., 1993; Johnson & Raye, 1998) considère la confabulation comme un déficit des processus de contrôle impliqués dans la discrimination de l'origine de

l'information (« *reality monitoring* »). La source des souvenirs, c'est-à-dire «où» et «quand» ils ont eu lieu, peut être altérée, induisant la production de confabulations. De plus, les processus de contrôle de la source permettent de distinguer ce qui relève de l'expérience perceptive de ce qui relève de l'imagination et du rêve. Ce contrôle de la source se base sur des indices de récupération, sur la plausibilité, sur la consistance du raisonnement et sur les processus d'encodage. Ces déficits relatifs à la source de l'information pourraient résulter d'une altération des processus d'attribution lors de la récupération mnésique ou d'une perturbation lors de l'encodage des caractéristiques qualitatives des événements (Johnson, O'Connor, & Cantor, 1997).

Johnson (1991) suggère que les confabulateurs fournissent des informations fausses mais essentielles sur la discrimination de la source de l'information (lorsqu'il s'agit de décider si le souvenir est la trace de quelque chose qui vous est arrivé ou si c'est le souvenir d'un événement imaginé). Cette théorie est toutefois controversée car une altération des processus de contrôle de la source n'entraîne pas systématiquement la production de confabulations. Néanmoins, dans d'autres travaux les auteurs soutiennent qu'un déficit de la source de l'information ne peut pas à lui seul suffire pour produire des confabulations (Johnson, 1997).

L'idée générale selon laquelle la confabulation est liée à un dysfonctionnement exécutif, résultant d'une pathologie frontale, a été remise en cause dans la littérature. Dalla Barba (1993, 1997) rapporte le cas de patients présentant des confabulations sans déficit des fonctions exécutives ni lésion frontale, alors que (Johnson et al., 1997) présentent des cas de patients avec lésions frontales et dysfonctionnement exécutif sans toutefois confabuler.

3.2.3 Hypothèse motivationnelle

Selon les théories motivationnelles les confabulations correspondraient à des constructions mnésiques élaborées par le sujet à partir des attentes du « self » en lien avec les processus psycho-dynamiques du sujet. Conway et Tacchi (1996) ont décrit une patiente qui confabulait en enjolivant les événements de son passé. Ses confabulations étaient détaillées, improbables et persistantes. Les auteurs ont conclu que ces confabulations étaient générées dans le but de se représenter son passé de façon plus positive. Plus récemment, des études ont évalué l'aspect motivationnel des confabulations, en considérant l'existence d'un biais émotionnel probable dans le contenu des confabulations (Fotopoulou, Solms, & Turbull, 2004; Turnbull,

Berry, & Evans, 2004). Les résultats de ces études concordent avec l'hypothèse d'une reconstruction embellie du passé dans le contenu des confabulations. En particulier Fotopolou et al (2004) ont comparé les confabulations produites par un patient avec un syndrome amnésico-confabulatoire et les confabulations produites de façon volontaire par un groupe de sujets contrôle. L'analyse qualitative du contenu des confabulations démontre que les confabulations produites par les patients étaient caractérisées par un contenu émotionnellement positif par rapport aux confabulations générées de façon volontaire par les contrôles. Les auteurs suggèrent que le contenu positif des confabulations serait le reflet d'un mécanisme de défense élaboré par le *self* face à une situation de stress.

En résumé, l'hypothèse motivationnelle est basée sur l'observation d'un biais émotionnel dans le contenu des confabulations. Néanmoins il reste à déterminer si ce biais émotionnel constitue un facteur de type causal qui contribue à la génération des confabulations ou s'il représente simplement une caractéristique de certaines formes de confabulations causées par des lésions dans des aires impliquées dans le traitement émotionnel.

3.3.4 Hypothèse du Dysfonctionnement Temporel

Une autre hypothèse met l'accent sur l'altération de la mémoire temporelle qui résulte d'une confusion concernant l'ordre temporel des événements en mémoire (Dalla Barba, 2002; Schnider, 2008). Bien avant eux, d'autres auteurs ont mentionné l'implication d'une confusion dans l'ordre temporel des souvenirs dans les confabulations. (Korsakoff, 1889; Talland, 1965; Victor, Adams, & Collins, 1971).

a) Confusion du contexte temporel (Théorie du filtre de la réalité)

Bien que les confabulations semblent au premier coup d'œil issues de l'imagination des patients, il s'avère à l'examen clinique plus détaillé qu'elles se composent de fragments de souvenirs et d'événements réels.

Selon Schnider (2008), les patients confabulateurs ne distinguent plus la réalité effective des souvenirs antérieurs. Les confabulations seraient donc les résultats d'une confusion entre les traces mnésiques issues d'événements ayant réellement eu lieu dans le passé et la situation contingente du patient. Schnider et coll ont confirmé cette théorie à l'aide d'une tâche expérimentale utilisée dans plusieurs études (Schnider, Bonvillat, Emond, & Leemann, 2005;

Schnider & Ptak, 1999; Schnider, Treyer, & Buck, 2000; Schnider, Von Däniken, & Gutbrod, 1996; Schnider et al., 1996). La version clinique de ce paradigme comporte deux séries d'un test de reconnaissance continue, composées des mêmes dessins d'objets et d'animaux ; la seule différence entre les deux séries est l'ordre de présentation des images et la sélection des images qui se répètent à l'intérieur d'une série. Le sujet est censé indiquer des réapparitions d'images dans la série en cours. Ainsi la première série d'images mesure la capacité à apprendre de nouvelles images et à reconnaître leur réapparition. Dans la deuxième série d'images, tous les items sont déjà connus et il est demandé au sujet d'indiquer seulement des réapparitions d'images à l'intérieur de la série. Ainsi cette tâche ne peut plus être résolue sur la seule base d'un sentiment de familiarité, mais nécessite la capacité de trier seulement les items qui sont pertinents à la réalité actuelle, soit la série en cours. Les confabulateurs comportementaux spontanés n'arrivent pas à distinguer, lors de la deuxième série, si les images ont déjà été répétées à l'intérieur de la série en cours (« réalité courante ») ou si elles ont juste été présentées lors de la première série (« réalité passée ») mais pas encore dans la deuxième. Schnider et Ptak (1999) ont administré quatre séries de la tâche de reconnaissance continue à un groupe de patients amnésiques non confabulateurs, un groupe de patients confabulateurs et un groupe de contrôle avec des intervalles de 1min, 5 min et 30 min entre les différentes séries. Les résultats démontrent que les deux groupes d'amnésiques reconnaissent moins bien les réapparitions d'images à l'intérieur des séries indiquant qu'un faible encodage et une faible reconnaissance de nouvelles informations sont typiques de l'amnésie, mais ne séparent pas les confabulateurs des non confabulateurs. En revanche, le nombre de faux positifs augmente de façon dramatique chez les patients confabulateurs d'une série d'images à l'autre, indiquant leur incapacité à supprimer l'interférence de mémoires non pertinentes à la réalité en cours, soit le passage actuel. Par ailleurs, cette incapacité prédit également le degré de désorientation du patient (Schnider et al., 1996) et évolue avec l'évolution clinique du patient (Schnider, Ptak, von Däniken, & L., 2000).

Schnider et collaborateurs ont caractérisé les corrélats neuronaux sous-jacents à la capacité d'inhiber les traces mnésiques non pertinentes avec la réalité chez les sujets sains avec différentes techniques d'imagerie cérébrale. Ces études ont utilisé une version adaptée de la tâche de reconnaissance continue. En particulier, une étude réalisée en tomographie par émission de positrons (TEP) a démontré que la capacité d'inhiber les traces mnésiques non pertinentes avec la réalité contingente (trace mnésique du dessin vu dans une série précédente) d'images serait liée à une activation du cortex orbito-frontal (Schnider et al., 2000).

Une étude réalisée en EEG a révélé que le jugement correct relatif à la première apparition d'un item dans la série en cours malgré son apparition dans une série précédente, se produit à une phase précoce, entre 200 et 300 ms. Ce type de processus serait réalisé avant les processus de reconnaissance des items proprement dits (Schnider, Valentza, Morand, & Michel, 2002). Le mécanisme sous-tendant la capacité d'inhiber des traces mnésiques non pertinentes avec la réalité reste encore méconnu. En se basant sur l'observation des patients confabulateurs comportementaux spontanés, qui adhèrent à leurs faux souvenirs et agissent sur la base des fausses anticipations (ex. la recherche des collègues dans l'hôpital), Schnider (2008) déduit une analogie de ce trouble avec un déficit de la capacité d'excitation. Ainsi les patients confabulateurs comportementaux spontanés seraient incapables d'apprendre qu'une information autrefois valide ne le serait plus dans la situation présente. C'est-à-dire qu'ils perdent la capacité d'extinction.

La région cérébrale qui semble être majoritairement impliquée dans l'origine des confabulations est située au niveau du système limbique antérieur. En particulier les confabulateurs spontanés seraient caractérisés par des lésions du cortex orbito-frontal ou dans une région connectée avec le cortex orbitofrontal. La partie concernant les bases neuroanatomiques de la confabulation sera traitée de façon spécifique dans le paragraphe 3.5.

b) Dysfonctionnement de la Conscience Temporelle (Théorie de la Mémoire, de la Conscience et de la Temporalité)

Selon l'hypothèse proposée par Dalla Barba (2002) la confabulation ne représenterait pas un déficit mnésique, mais elle refléterait une condition pathologique beaucoup plus complexe qui impliquerait un dysfonctionnement de 'la conscience temporelle'

Dans le cadre de la *Memory Consciousness and Temporality Theory* (MCTT), Dalla Barba propose un modèle qui concerne les relations entre l'enregistrement et la récupération des événements en mémoire, les différents types de conscience auxquels les événements enregistrés s'adressent ainsi que le lien entre les différents types de conscience et les objets de conscience.

Ce modèle postule l'existence de différents types de conscience et en particulier de deux formes de conscience, la conscience temporelle (*Temporal Consciousness, TC*) et la conscience du savoir (*Knowing Consciousness, KC*). La TC permet à l'individu d'être conscient de son propre passé, de son présent ainsi que de son futur personnel. Ce type de conscience comprend les trois dimensions de la temporalité personnelle. Ainsi la TC inclut la

mémoire épisodique dans la dimension concernant le passé personnel. La KC permet à l'individu d'être conscient des connaissances impersonnelles indépendamment du contexte temporel. La conscience du savoir inclut la mémoire sémantique, relative aux connaissances sémantiques impersonnelles récupérées dans un contexte atemporel. Néanmoins une temporalité impersonnelle est postulée pour ce type de conscience, car la KC permet également à l'individu de prévoir des événements impersonnels de type sémantique dans le futur.

Le fonctionnement de ces deux types de conscience selon la MCTT chez les sujets sains sont résumés ci-dessous et représentés dans la figure 12.

1. Les événements externes provoquent des modifications aspécifiques et atemporelles. Ces modifications sont atemporelles dans le sens où elles ne contiennent aucune information concernant le temps. Elles ne représentent ni le passé ni le présent ni le futur et ne sont pas organisées selon un ordre de succession.
2. Ces modifications peuvent être plus ou moins stables et plus ou moins vulnérables en fonction d'un certain nombre de variables. Ces variables agissant au niveau de l'encodage et du stockage peuvent correspondre au degré de l'attention au moment de l'encodage, à la valence émotionnelle, à la profondeur de l'encodage, à la répétition, à l'expérience répétée du même événement ou d'événements similaires.
3. Ces modifications sont liées aux différents types de conscience, en particulier les modifications moins stables sont liées à la conscience temporelle alors que les modifications plus stables adressent la conscience du savoir.
4. Les deux types de conscience, TC et KC, adressent respectivement l'unité et la multiplicité de l'objet de conscience.

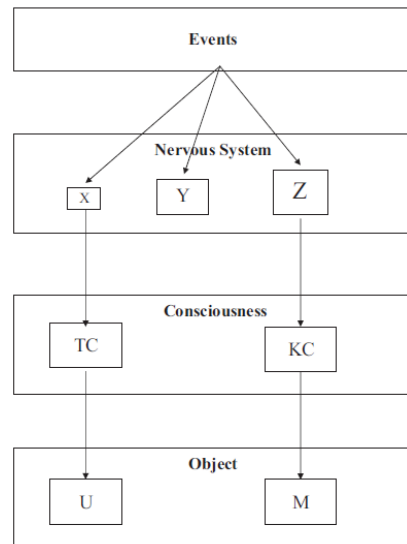


Figure 12 : Fonctionnement de la TC et de la KC chez les sains. X, Y Z représentent les modifications du système nerveux. La TC adresse l'unicité de l'objet de conscience (U), en revanche la KC adresse la multiplicité (M) de l'objet de conscience.

Le principe fondamental de ce modèle réside dans le lien entre conscience et objet de conscience. La MCTT considère l'objet de conscience comme étant inséparable de la conscience et l'existence de la conscience elle-même dépend de l'objet de la conscience. En d'autres termes la conscience n'est pas une dimension non spécifique qui devient 'conscience de quelque chose', au contraire, la conscience est 'immédiatement' conscience de quelque chose et donc son existence est dépendante de l'existence de l'objet de conscience. Cette conception de conscience rejoint celles proposées par certains philosophes du siècle dernier (Husserl, 1950; Sartre, 1943).

La théorie proposée par Dalla Barba postule l'existence de différents types de conscience et en particulier de deux types de conscience liés au processus d'encodage et de récupération des événements en mémoire ; la conscience temporelle et la conscience du savoir. Chaque objet peut être considéré comme étant unique ou multiple, cela dépend du type de conscience qui s'adresse à cet objet. Par exemple je peux considérer *ce stylo* en face de moi en tant qu'*un stylo* indéterminé appartenant à la catégorie sémantique des objets stylo en général. Dans ce cas le stylo est adressé par la KC et il est considéré en tant qu'objet multiple (faisant partie de la catégorie des stylos). Grâce à la KC je peux reconnaître l'objet stylo et donc l'utiliser de façon appropriée. Dans un autre cas de figure, je peux considérer ce même stylo comme *le stylo* et donc un objet déterminé qui sera considéré comme étant unique, grâce à son lien avec la TC. *'Le stylo'* est donc considéré dans le cadre d'une temporalité personnelle déterminée, dans laquelle l'objet pourra être adressé selon les trois dimensions de la TC : le stylo que j'ai acheté hier, que j'utilise aujourd'hui et que j'utiliserai demain.

Selon la MCTT la confabulation refléterait un dysfonctionnement de la TC. En particulier chez ce type de patients la TC est encore intacte mais elle dysfonctionne. En d'autres termes, les patients confabulateurs sont encore capables de récupérer des souvenirs de leur propre passé, ils sont présents à leur situation actuelle et ils sont encore capables de s'orienter dans le futur. Malgré la préservation de la TC, ce type de conscience n'arrive plus à fonctionner correctement et ce dysfonctionnement de la temporalité personnelle serait à l'origine de la production des confabulations. La figure 13 représente le schéma qui décrit le dysfonctionnement de la TC chez les confabulateurs. En particulier les modifications moins stables du système nerveux ne sont plus liées à la TC chez ces types de patients car elles sont devenues inaccessibles. Dans cette condition pathologique les modifications plus stables du système nerveux sont liées à la TC, qui adresse la multiplicité de l'objet de conscience comme étant unique.

Cette hypothèse basée sur le dysfonctionnement de la conscience temporelle dérive des observations effectuées sur le plan clinique et expérimental, qui ont montré que les confabulations contiennent souvent des épisodes de vie réelle mal placés dans le temps et dans l'espace ou bien des habitudes et des routines considérées par le patient comme épisodes personnels spécifiques. Par exemple, si l'on demande à un confabulateur hospitalisé de dire ce qu'il a fait la veille, il va répondre selon les habitudes de sa vie quotidienne et il va dire, par exemple, qu'il est allé travailler. Cependant la confabulation n'est pas limitée au passé du patient, mais elle contamine aussi son présent et son futur. Celui-ci dira, par exemple, qu'il se trouve chez lui, alors qu'il est hospitalisé, et que le lendemain il ira travailler, faire des courses, etc. Les patients confabulateurs possèdent encore une conscience temporelle, qui serait caractérisée par la distorsion de trois dimensions temporelles, le passé le présent et le futur.

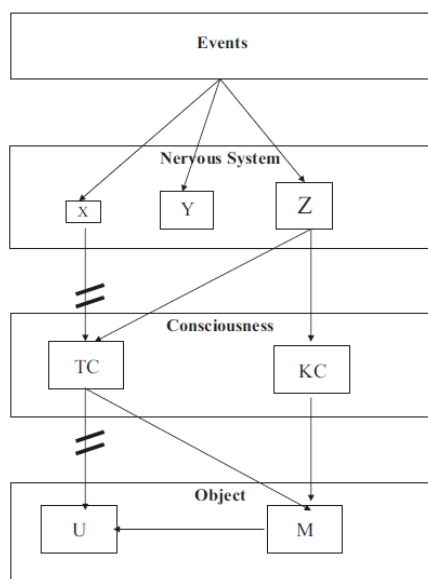


Figure 13 : Dysfonctionnement de la TC, dans le cadre de la confabulation.

Selon ce modèle la confabulation en mémoire épisodique est expliquée par cette condition pathologique dans laquelle les patients sont incapables d'utiliser les modifications les moins stables afin d'organiser un espace temporel personnel spécifique. La confabulation n'est donc pas un phénomène purement mnésique mais elle concerne la temporalité personnelle, passé, présent et futur, dans sa globalité.

La confabulation en mémoire sémantique représente une condition où la conscience du savoir est incapable d'utiliser les modifications les plus stables du système nerveux. Dans cette condition, les patients confabulent dans des tâches de connaissances sémantiques générales (connaissances concernant des fait historiques ou des personnes célèbres).

Les confabulations fantastiques se produisent lorsque la conscience temporelle et la conscience du savoir saisissent des informations dégradées (lorsque les liens sémantiques sont dégradés).

Dans le cas de l'amnésie classique on assiste plutôt une perte de la conscience temporelle, car ces patients ne sont pas seulement incapables de se souvenir de leur passé, mais ils sont également désorientés dans leur présent et incapables de se projeter dans un futur personnel. Ces patients semblent vivre dans une dimension atemporelle (La Corte et al., 2010). Le patient NN décrit par Tulving (1985) est un bon exemple de cette condition. NN était incapable de se souvenir des événements de son passé mais il était aussi incapable de prévoir des événements dans un futur personnel probable.

3.3.5 Modèle intégratif multi causal

Metcalf et al (2007) proposent un modèle intégratif des différentes approches qui comprend trois facteurs primaires (Fig 14):

- Dysfonctionnement du système de contrôle exécutif, qui engendre un déficit affectivo-perceptuel déformant l'expérience sensorielle réelle,
- Biais d'attribution personnel, qui nuance les explications favorisées pour expliquer les expériences,
- Déficit du système d'évaluation qui entraîne l'acceptation non critique d'hypothèses.

Les confabulations pourraient donc résulter d'un déficit des processus de récupération des souvenirs (Burgess & Shallice, 1996; Moscovitch, 1989, 1995). Les déficits de récupération résultent principalement d'un dysfonctionnement des processus de contrôle exécutif, qui entraînent une mauvaise recherche et la sélection de souvenirs inappropriés dans le stock de mémoire épisodique autobiographique. Toutefois, un déficit d'accès à la mémoire autobiographique peut également être à l'origine des confabulations. Des biais personnels peuvent aussi être responsables de la sélection erronée de souvenirs qui sont émotionnellement biaisés (Fotopoulou, Solms, & Turnbull, 2004 ; Turnbull et al., 2004) ou motivés par des croyances sémantiques personnelles (Kopelman, 1999). Enfin, la plupart des confabulateurs semblent avoir un déficit d'évaluation de la réalité des souvenirs et considère de façon erronée leurs confabulations comme de véritables souvenirs.

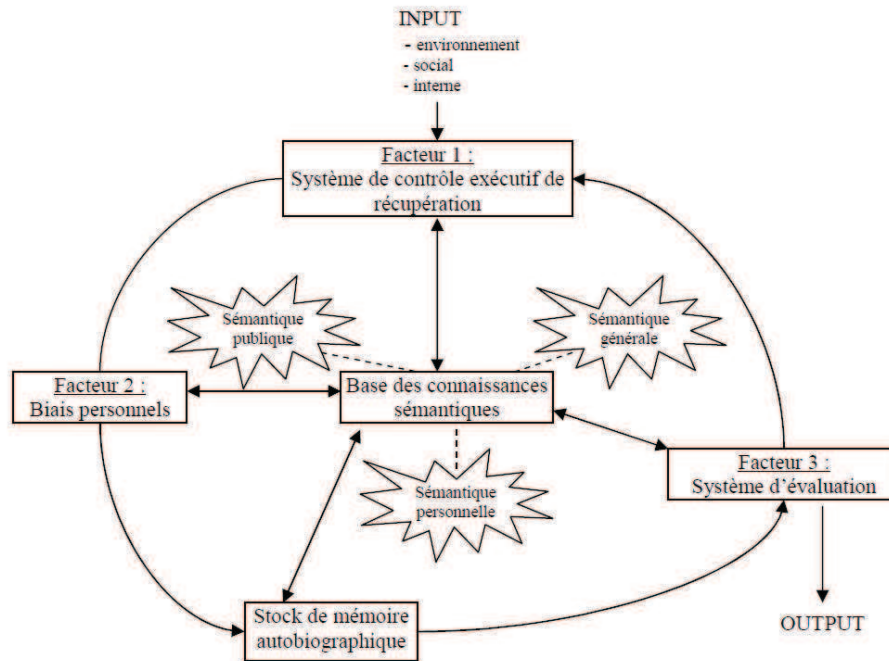


Figure 14 : Modèle des confabulations selon Metcalfe et al. 2007, adapté d'Attali et al. (2010)

3.3 Confabulation et systèmes de mémoire

La majorité des études qui se sont intéressées à la relation entre les systèmes de mémoire au sein de la mémoire à long terme, ont été plutôt centrées sur l'investigation des symptômes négatifs (les oublis) des patients amnésiques. Toutefois l'étude des symptômes positifs comme les confabulations peut également nous renseigner sur l'organisation des systèmes mnésiques. En effet, l'apparition de la confabulation semble respecter l'architecture fonctionnelle des systèmes de mémoires. Les différentes études de cas ainsi que les études de groupes révèlent que les confabulations sont plus fréquentes en mémoire épisodique qu'en mémoire sémantique (Dalla Barba, Cappelletti, Signorini, & Denes, 1997; La Corte, George, Pradat-Diehl, & Dalla Barba, 2011; Turner, Cipolotti, Yousry, & Shallice, 2008).

De plus différentes études de cas ont démontré que la confabulation peut être sélective à la récupération de souvenirs en mémoire épisodique. Chez ces patients, typiquement, la dissociation concernant la production confabulatoire restreinte à la mémoire épisodique vis-à-vis d'une mémoire sémantique préservée, est le reflet d'une dissociation entre une mémoire antérograde profondément atteinte et une mémoire rétrograde relativement préservée.

Dalla Barba (1993) a démontré que la présence de confabulations fantastiques était liée à un déficit de nature sémantique. Ainsi il décrit deux patients confabulateurs, MB et SD, produisant des confabulations de type spontané ainsi que de type provoqué. Les deux patients étaient profondément amnésiques sur le plan de la mémoire antérograde, par contre les

capacités de récupération en mémoire sémantique ainsi que les fonctions exécutives étaient préservées chez MB, alors que le patient SD était déficitaire dans ces fonctions cognitives. En ce qui concerne le contenu des confabulations, MB présentait des confabulations uniquement dans le domaine de la mémoire épisodique. En revanche SD confabulait également aux questions de mémoire sémantique. De plus les deux patients différaient entre eux par la plausibilité du contenu de leur production confabulatoire. Ainsi MB produisait des confabulations plausibles d'un point de vue sémantique, alors que les confabulations produites par SD étaient incohérentes sur le plan sémantique, à contenu franchement bizarre et fantastique. Par exemple, SD prétendait avoir gagné une compétition de course à pied la veille et avoir été récompensé d'un morceau de viande qui aurait été placé sur son genou droit. L'ensemble de ces observations suggère que le type de confabulation, en mémoire épisodique ou en mémoire sémantique, ainsi que leur contenu, plausible ou fantastique, dépend du fonctionnement des systèmes de mémoires. La confabulation est donc strictement liée au dysfonctionnement des systèmes mnésiques, démontrant ainsi que l'expression des symptômes positifs et négatifs dans les pathologies de la mémoire sont strictement liés. En accord avec ce point de vue, lorsque la mémoire sémantique est préservée, les confabulations sont sémantiquement appropriées, alors qu'elles deviennent sémantiquement anormales (ou bizarres) quand les troubles mnésiques affectent également le système sémantique. Ainsi, le contenu confabulatoire serait le reflet de déficits mnésiques.

Bien que les confabulations puissent également contaminer la récupération des informations de la mémoire sémantique, comme le démontre le patient SD décrit par Dalla Barba, aucun patient à l'heure actuelle n'a été décrit présentant un syndrome confabulatoire restreint à la mémoire sémantique vis-à-vis d'une mémoire épisodique in affectée. La sélectivité de la confabulation au système de mémoire épisodique est donc en accord avec le modèle d'organisation de type hiérarchique proposé par Tulving (1984). En accord avec ce modèle il serait possible d'observer des confabulations sélectives à la mémoire épisodique, sans contamination au niveau de la mémoire sémantique, mais des confabulations restreintes à la récupération d'information sémantique sans confabulations associées en mémoire épisodique ne seraient pas possible.

Toutefois, selon Moscovich et Melo (1997) la confabulation résulterait du dysfonctionnement du processus de contrôle impliqué dans la récupération stratégique de l'information. De ce fait la confabulation contamine chaque type de récupération impliquant un processus de contrôle stratégique que ce soit épisodique ou sémantique. Ces auteurs critiquent les observations de Dalla Barba, en disant que les questions de la Batterie d'évaluation des confabulations utilisée

par Dalla Barba pour l'évaluation des confabulations en mémoire épisodique et en mémoire sémantique (Dalla Barba, 1993; Dalla Barba & Boisse, 2010; La Corte et al., 2010) ne prévoyaient pas le même niveau d'intervention des processus stratégiques. Ils évaluent donc la production de confabulation chez un groupe de patients amnésiques sans confabulations et un groupe de patients confabulateurs avec la méthode des mots indices. Cette méthode a été proposée par Crovitz et Schiffman (1974) à partir des mots proposés par Galton (1879). Dans sa version originale ce teste vise à évaluer les capacités de récupération en mémoire autobiographique. Il consiste à présenter des mots indices fréquents et imaginables (train, livre, etc.) en demandant au sujet d'évoquer oralement ou par écrit, pour chaque mot, le premier souvenir personnel spécifique qui lui vient à l'esprit et ensuite de le dater. Moschovich et Melo (1997) proposent une version sémantique de ce test aux patients amnésiques avec et sans confabulations. Dans cette version sémantique un mot indice, comme 'bataille' ou 'guerre', est présenté au patient, qui doit récupérer un événement sémantique spécifique en relation avec le mot, qui aurait eu lieu avant la naissance du sujet. Les résultats de ce travail démontrent que les patients amnésiques confabulateurs présentaient des confabulations aussi bien dans la version épisodique du test que dans celle sémantique, démontrant ainsi que lorsque les tâches d'évocation d'informations en mémoire épisodique et en mémoire sémantique demandent le même niveau de récupération stratégique, la confabulation contaminerait les deux domaines. La plupart des patients confabulateurs de cette étude présentaient des lésions dans la région ventro-médiane du cortex préfrontal.

En dépit de ces résultats, Dalla Barba (1997) décrit le cas du patient GA qui, suite à la rupture d'un anévrysme de l'artère communicante antérieure, présentait un syndrome amnésico-confabulatoire restreint à la mémoire épisodique. L'évaluation des confabulations avait été réalisée avec l'administration d'un questionnaire comprenant une série de questions de mémoire épisodique et sémantique ainsi que le Crovitz test dans sa version épisodique et sémantique. De plus, la confabulation chez GA ne contaminait pas seulement la récupération des souvenirs du passé personnel, mais le patient confabulait également dans la dimension épisodique future, c'est-à-dire dans la projection d'éléments possibles dans un futur personnel. A ce titre, les auteurs administrèrent une version 'épisodique future' du Crovitz Test. Pour cette version les mêmes mots indices que dans la version évaluant l'épisodique passé sont utilisés et on demande au patient de produire un événement probable dans son futur personnel. Les confabulations étaient limitées au rappel des événements autobiographiques du passé personnel mais aussi à la capacité de se projeter dans un probable futur personnel. Ainsi la sélectivité de la confabulation montrée par GA, confirme le modèle proposé par Dalla Barba

(2002) selon lequel la confabulation peut être considérée comme le résultat d'un dysfonctionnement de la conscience temporelle, la capacité d'être conscient de son propre passé ainsi que de son présent et de son futur. Ces observations démontrent que la confabulation peut donc être sélective. Dans ce cas, elle affecte le système de mémoire épisodique, laissant inaltéré le système de mémoire sémantique. De plus, en accord avec le modèle proposé par Dalla Barba, la confabulation ne peut pas être considérée comme un simple déficit de mémoire mais plutôt comme un déficit impliquant les différents types de conscience : la conscience temporelle, dans le cas d'un déficit sélectif et un dysfonctionnement de la conscience du savoir dans le cas des confabulations en mémoire sémantique.

D'autres travaux ont démontré la sélectivité de la confabulation de la conscience temporelle. Dans ce cadre, Klein et al. (2002) décrivent le cas du patient DB atteint d'un syndrome amnésico-confabulatoire suite à une anoxie cérébrale. Les confabulations de DB concernaient uniquement la récupération des informations en mémoire épisodique ainsi que la capacité de prévoir des événements personnels dans le futur. En revanche, les capacités de récupération en mémoire sémantique étaient préservées ainsi que la capacité de prévoir des événements publics d'ordre sémantique dans un futur impersonnel. Ces observations démontrent que les systèmes de mémoire épisodiques et le système de mémoire sémantique peuvent être considérés dans une dimension temporelle, personnelle dans le premier cas et impersonnelle dans le deuxième. Selon cette approche, la double dissociation entre les deux systèmes de mémoire se refléterait non seulement dans le rappel des événements du passé mais aussi dans la capacité de l'individu à prévoir des événements dans le futur personnel (épisodique) ou impersonnel (sémantique).

Dans ce contexte, nous avons décrit le cas d'un patient, TA, atteint d'un syndrome amnésico-confabulatoire suite à la rupture d'un anévrisme du siphon carotidien postérieur droit (La Corte et al., 2011). Ses confabulations étaient restreintes aux trois dimensions de la conscience temporelle (passé, présent et futur personnel), en revanche sa mémoire sémantique ainsi que sa capacité à prévoir des événements dans un futur impersonnel étaient complètement préservées. Cette étude de cas recouvre un intérêt majeur également par le site lésionnel et la durée de la confabulation. Elle sera décrite dans le détail dans la partie expérimentale de cette thèse.

L'ensemble de ces observations sur le plan clinique démontrent que pour comprendre la phénoménologie de la confabulation, il serait plus approprié de considérer ce syndrome dans le cadre des relations étroites entre systèmes de mémoire et temporalité.

3.4 Confabulation et maladie d'Alzheimer

En plus du déclin mnésique progressif et précoce qui caractérise la MA, on observe chez ces patients une importante production de distorsions mnésiques, en particulier de confabulations. Toutefois les études qui se sont intéressées au processus sous-jacents à la production des confabulations dans la MA restent peu nombreuses.

Dans le cadre de la classification proposée par Kopelman (1987), les confabulations dites 'provoquées' en réponse à une question directe semblent être communes aux patients amnésiques et aux patients atteints de MA. En revanche les confabulations 'spontanées' à contenu fantastique, sont beaucoup plus rares et seraient caractéristiques du syndrome de Korsakoff. Elles représenteraient le résultat de la superposition d'une amnésie organique sévère et d'un dysfonctionnement frontal. Il serait donc possible d'observer ce type de confabulation dans les stades plus avancées de la MA.

La plupart des études ayant évalué la production des confabulations chez les patients atteints de MA ont souvent considéré les intrusions dans les tests de mémoire (récupération non intentionnelle d'informations inappropriées lors du rappel (libre ou indicé) de liste de mots (Dalla Barba et al., 1995; Desgranges et al., 2002), ou d'histoires (Dalla Barba & Wong, 1995) comme étant un '*confabulation like behaviour*'.

Une des premières études à avoir démontré d'un point de vue expérimental la présence des confabulations dans la récupération d'informations verbales et non verbales dans la MA est celle de Kern (1992). En particulier dans cette étude les auteurs démontrent qu'au niveau non verbal la récupération des patients était caractérisée par l'addition d'éléments d'embellissement de la figure à rappeler.

L'étude de Nedjam et al (2004) a démontré que la présence des confabulations serait déterminante pour discriminer les patients atteints de MA des patients atteints de démence fronto-temporale (DFT). Les auteurs révèlent que les patients atteints de DFT confabulent significativement plus par rapport aux patients MA, en particulier dans les questions concernant la mémoire épisodique et la projection d'événements personnels dans le futur.

Ces résultats suggèrent que les patients DFT seraient caractérisés par un dysfonctionnement plus sévère de la conscience temporelle par rapport aux patients MA en accord avec la *Memory, Consciousness and Temporality Theory* (Dalla Barba, 2002). D'autres études ont démontré que le taux de production de confabulation provoquées des patients MA était lié à la gravité du déficit de récupération d'information en mémoire épisodique (Cooper, Shanks, & Venneri, 2006).

De façon intéressante, la confabulation dans les trois dimensions de la temporalité personnelle (présent, passé et futur) semble être liée à la présence de symptômes de type psychiatrique, un état dépressif et une agressivité sur le plan comportemental chez les patients atteints de MA (Lee et al., 2007). Des études récentes ont démontré que la production des confabulations dans la MA serait expliquée par l'interférence des informations de type sémantiques 'sur-apprises' avec les informations de type spécifique liées à un contexte d'apprentissage unique (Attali et al., 2009; De Anna et al., 2008). Ces études ont utilisé une tâche de rappel de trois types d'histoires : une histoire connue (par ex. le petit chaperon rouge), une histoire inconnue et une histoire connue modifiée dans laquelle les personnages originaux étaient maintenus en altérant le contenu de l'histoire originale (par exemple le petit chaperon rouge devient ami avec le loup). Les résultats de l'étude de De Anna et al (2008) révèlent que les patients MA produisent la plus grande quantité d'intrusions dans le rappel d'histoires connues-modifiées. L'histoire connue-modifiée est composée d'éléments appartenant à la version originale et d'éléments qui diffèrent considérablement de la version originale. Il est donc probable que la représentation de la version originale de l'histoire soit activée par les éléments communs présents dans la version modifiée. L'activation de la représentation originale de l'histoire, qui est sur-apprise, va donc interférer avec la récupération de la représentation épisodique de la version modifiée. Afin de rappeler correctement l'histoire connue-modifiée, la représentation de l'histoire originale, qui s'active via le processus d'association, doit être inhibée. Ce processus d'inhibition intervient au moment de la récupération et il est nécessaire au moment de la prise de décision de la réponse. Les sujets contrôle auraient préservé cette capacité à contrôler et inhiber les intrusions de la version originale de l'histoire, alors que chez les patients MA ce processus serait déficitaire. Les résultats montrent en effet que certains éléments de la version originale de l'histoire sont produits comme intrusions lors du rappel de l'histoire connue-modifiée chez les patients MA. Attali et al. (2009) confirment le rôle de l'interférence des informations sémantiques sur-apprises chez les patients MA en précisant le rôle des processus mnésiques dans la confabulation. En particulier les auteurs démontrent qu'une perturbation de l'encodage, avec l'implication d'une tâche interférente d'attention divisée, serait à l'origine de la plupart des confabulations produites par les patients. Ces observations suggèrent que l'encodage joue un rôle fondamental dans la confabulation par rapport à la récupération.

Au total l'ensemble de ces résultats confirment le modèle proposé par Dalla Barba (2002) selon lequel la confabulation résulterait d'une condition pathologique dans laquelle les traces

mnésique plus stables (information sémantiques, habitudes etc..) sont considérées dans un contexte temporel unique et spécifique.

Dans une étude récente, nous avons réalisé une analyse quantitative et qualitative des confabulations produites par un groupe de patients amnésiques de différente étiologie neurologique et un groupe de patients atteints de la MA au stade léger. Les résultats de cette étude démontrent que les patients MA peuvent être définis comme des confabulateurs légers, par rapport aux patients avec syndrome amnésico-confabulatoire (La Corte et al., 2010). En revanche, malgré la différence d'un point de vue quantitatif de la production des confabulations dans les deux groupes et la variété d'un point de vue anatomo-lésionnel, d'un point de vue qualitatif, les deux groupes de patients produisent significativement plus de confabulations dans la catégorie 'Habits confabulations'. Dans cette catégorie rentrent les confabulations concernant des épisodes de vie réelle, des activités de vie quotidienne et routinière, considérées par les patients dans un contexte temporel unique et spécifique (par exemple l'hospitalisation). L'analyse qualitative des différents types de confabulations produites en mémoire épisodique et en mémoire sémantique nous a permis de proposer une nouvelle taxonomie des confabulations, basée sur leur phénoménologie dans les systèmes de mémoire. Cette dernière sera détaillée dans la partie expérimentale de cette thèse.

3.5 Neuroanatomie de la confabulation

Bien que la confabulation représente un symptôme majeur du syndrome de Korsakoff, elle peut être observée dans de nombreuses situations cliniques : par exemple chez des patients ayant subi la rupture d'un anévrisme de la communicante antérieure (Turner, Cipolotti, & Shallice, 2010), tumeurs ou encéphalite herpétique (Schnider, 2008; Stuss, Alexander, Lieberman, & Levine, 1978), démence fronto-temporale (Nedjam et al., 2000) et Maladie d'Alzheimer (La Corte et al., 2010).

Les bases neuro-anatomiques de la confabulation ont été étudiées le plus souvent en utilisant des données issues de l'étude de cas uniques. Plusieurs auteurs ont suggéré que les régions cérébrales typiquement associées à la mémoire devaient être lésées pour pouvoir observer des confabulations. Des lésions bilatérales des structures limbiques (en particulier de l'hippocampe, des corps mamillaires et du noyau dorso-médial du thalamus) qui sont typiquement associées à l'amnésie, seraient donc également impliquées dans la production des confabulations. Cependant, Gilboa et Moscovich (2002) réfutent cette hypothèse, en

démontrant avec les résultats issus d'une méta-analyse réalisée à partir de 39 études incluant 79 patients confabulateurs, que 48% de ces patients n'avaient pas de lésion des aires cérébrales typiquement associées à la mémoire. En particulier, ces auteurs montrent que 81% de ces patients avaient une lésion du cortex préfrontal. Cependant ils n'ont pas trouvé de preuve en faveur d'une latéralisation, car les confabulations étaient observées pour des lésions unilatérales ou bilatérales. Les résultats issus de leur méta-analyse concluaient qu'une lésion de la partie médiale du lobe frontal était généralement impliquée dans la confabulation spontanée.

Schnider et collaborateurs (Schnider, 2008; Schnider & Ptak, 1999; Schnider et al., 2000) confirment ces données et précisent le rôle spécifique de la partie orbito-frontale du cortex frontal dans la production de confabulations. En particulier, les auteurs démontrent qu'une lésion au niveau orbito-frontal discrimine les patients confabulateurs spontanés des patients amnésiques non confabulateurs (Schnider & Ptak, 1999). De plus ce site lésionnel semble également déterminant dans la durée de la confabulation chez certains patients. Dans ce cadre, Schnider (2008) a constaté que les patients ayant des lésions préfrontales postérieures et orbito-frontales confabulent typiquement plus longtemps que les patients ayant des lésions préfrontales médiales antérieures.

Selon Dalla Barba & Boissé (2010) les patients confabulateurs n'auraient pas un site lésionnel commun mais la plupart d'entre eux démontrent la relative préservation des structures du lobe temporal médial diversement à ce qui est communément observé dans l'amnésie classique. Le lobe temporal médial représenterait donc le corrélat neural préférentiel de la conscience temporelle, pour son fonctionnement ainsi que pour dysfonctionnement.

Plusieurs études ont démontré que la confabulation est typiquement observée suite à un accident vasculaire cérébral induisant la rupture de l'artère communicante antérieure (*'aneurysm of the anterior communicating artery' (ACoA)*) (De Luca & Diamond, 1995). Il est important de souligner que les avancées dans le domaine de la neurochirurgie ont contribué de façon considérable à la réduction du syndrome amnésique persistant, accompagné des confabulations après opération chirurgicale de l'anévrisme. Bien que le syndrome amnésico-confabulatoire reste donc une pathologie très rare, la rupture de l'anévrisme de l'artère communicante antérieure semble être à l'origine de la plus spectaculaire forme de confabulation. Dans ce cadre de nombreuses études de cas ont décrit le type de confabulation, souvent caractérisée par un contenu bizarre et fantastique (Damasio, Graff Radford, Eslinger, Damasio, & Kassel, 1985; Schnider, 2008; Talland, 1965). En particulier Talland (1965) décrit le cas de deux patients ayant subi une opération chirurgicale

suite à la rupture de la communicante antérieure et ayant partagé ensuite la même chambre d'hôpital. Pendant plusieurs semaines les deux patients se donnent à des conversations privées de sens et sans aucun lien avec leur situation présente. Les deux patients étaient complètement inconscients de leurs troubles mnésiques et ils étaient massivement désorientés dans le temps et dans l'espace. Le syndrome confabulatoire dura pendant plusieurs semaines, néanmoins les deux patients restent avec une amnésie sévère.

Damasio (Damasio et al., 1985) décrit également les confabulations fantastiques produites par cinq patients suite à la rupture de l'artère communicante antérieure. En particulier il décrit une production de confabulations chez un patient qui dure environ un mois. Après cette période Damasio relate une amélioration remarquable de l'orientation spatio-temporelle ainsi qu'une prise de conscience des troubles mnésiques : *'I was a pirate and I commanded a space ship. Now I realize its not true. I didn't dream that, it was a total part of consciousness. To me, it was reality at that time. It's embarassing now'* (Damasio et al., 1985; Schnider, 2008).

Schnider (2008) décrit une patiente présentant des confabulations comportementales spontanées, en accord avec sa classification, après rupture d'anévrisme de la communicante antérieure. Cette patiente (Mme B) était psychiatre et, pendant son hospitalisation, elle était convaincue de travailler en tant que physiothérapeute dans le service. Elle était également convaincue de devoir préparer une réception chez elle le soir et à plusieurs reprises elle essaya de quitter l'hôpital pour suivre son propos. En réalité le mari de Mme B était un *'state official'*. Elle avait donc préparé plusieurs réceptions de type officiel dans son passé. Le contenu des confabulations de la patiente consiste principalement en des événements réels du passé transposés dans le contexte de la situation actuelle (l'hospitalisation), dans lequel ils ne sont plus pertinents. La rupture de l'artère communicante antérieure avait causé une lésion importante au niveau orbito-frontal.

Au total la rupture de l'artère communicante antérieure peut être à l'origine d'un syndrome confabulatoire spontané, persistant et souvent avec un contenu fantastique. Néanmoins la rupture de l'artère communicante antérieure ne provoque pas toujours la survenue de confabulations, cela dépendrait du type de lésion cérébrale.

Dans une étude anatomo-lésionnelle, Irle et al. (1992) ont analysé le type de lésion chez 30 patients ayant souffert d'une rupture de l'artère de la communicante antérieure et les auteurs distinguent différents sites lésionnels : dans le striatum, en particulier au niveau de la tête du noyau caudé, dans la partie ventro-médiale du cortex frontal et dans le cortex orbito-frontal (*basal forebrain*). Certains patients présentaient une combinaison de lésions entre ces aires cérébrales. Les auteurs concluent que les déficits sévères de mémoire accompagnés de

confabulation étaient liés à des lésions du stratum et du 'basal forebrain', en revanche la partie ventro-médiale du cortex frontal ne semblaient pas jouer un rôle fondamental.

D'autres travaux réalisés par la suite ont toutefois démontré l'importance du cortex frontal ventro-médial dans le syndrome confabulatoire (Ciaramelli, 2008; Ciaramelli & Spaniol, 2009). Dans une étude de Gilboa et al (2006), la distinction dans le focus lésionnel entre patients amnésiques, avec ou sans confabulation, ayant souffert de la rupture de l'artère communicante antérieure, était au niveau du cortex frontal : en particulier dans la partie orbito-frontale et ventro-médiale.

D'autres études décrivent des cas de patients confabulateurs présentant des lésions au niveau sous-cortical qui ont des connexions avec le cortex frontal (La Corte et al., 2011; Nahum, Ptak, Leemann, Lalive, & Schnider, 2010). En dépit de ces nombreuses données convergeant vers une implication du cortex préfrontal dans la production des confabulations, la présence d'une lésion frontale médiale n'entraîne pas systématiquement la production de confabulations. Le patient MF (Kopelman et al., 1997) qui avait une lésion frontale produisait très peu de confabulations. Par exemple Dalla Barba (1997) décrit un patient amnésique avec un syndrome confabulatoire présentant une lésion dans le territoire de l'artère communicante postérieure.

Au total, la confabulation est un syndrome très complexe, qui reste caractéristique du syndrome de Korsakoff, et a été typiquement décrite dans le cas de rupture d'anévrisme de la communicante antérieure. Les données issues des études neuropsychologiques et anatomo-lésionnelles démontrent que les zones cérébrales impliquées dans la confabulation sont différentes de celles décrites dans le cadre de l'amnésie classique. La plupart des résultats convergent sur le rôle du cortex frontal et en particulier du cortex orbito-frontal dans la confabulation. Une lésion dans cette zone serait liée à un type particulier de confabulation, dans lequel les patients auraient tendance à agir sur le contenu de leurs faux souvenirs. Etant donné la complexité et la rareté de ce phénomène ainsi que la grande variabilité interindividuelle avec laquelle il se présente (site lésionnel, durée et type de la confabulation etc.), il semble encore difficile de pouvoir définir avec précision un locus lésionnel spécifique à la confabulation.

II. OBJECTIFS PRINCIPAUX

La relation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique recouvre un intérêt majeur pour la compréhension de l'architecture fonctionnelle de la mémoire à long terme ainsi que pour la compréhension des mécanismes sous-jacents aux différents types de déficits mnésiques. Dans le cadre du dysfonctionnement de la mémoire, on fait la distinction entre des symptômes dits 'négatifs', tels que les oublis, caractérisés par l'incapacité de récupérer des informations en mémoire et les symptômes positifs, qui consistent en la production des faux souvenirs. La mémoire est en effet une fonction cognitive dynamique et cela apparaît clairement dans son fonctionnement aussi bien que dans son dysfonctionnement.

La plupart des recherches se sont surtout centrées sur l'étude des symptômes négatifs qui accompagnent les désordres mnésiques. Cependant depuis quelques années un intérêt croissant se porte sur l'étude des symptômes positifs, tels que les faux souvenirs.

L'objectif principal de cette thèse est d'étudier le fonctionnement et le dysfonctionnement des systèmes de mémoire épisodique et sémantique ainsi que leur relation. L'expression du dysfonctionnement de ces deux systèmes de mémoire a été étudiée sous deux volets principaux : celui des symptômes négatifs et celui des symptômes positifs en particulier dans le cadre de la confabulation. Nous avons mené différentes études qui seront décrites en détail dans la partie expérimentale de cette thèse et qui traitent de ces deux volets principaux.

Dans la première partie nous avons voulu étudier la relation entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique d'un point de vue comportemental et neurophysiologique à l'aide de la MEG chez des sujets sains et des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Dans la littérature deux principales hypothèses se distinguent pour expliquer la relation entre les deux systèmes mnésiques épisodique et sémantique. Selon le modèle de Tulving (1983, 1984) ces deux systèmes de mémoire sont organisés de façon hiérarchique dans le sens où la mémoire épisodique serait un sous-système spécifique de la mémoire sémantique ; son fonctionnement dépendrait donc de l'intégrité du système sémantique. Squire (1987) a proposé une hypothèse alternative, considérant ces deux systèmes de mémoire organisés en parallèle. D'après cette hypothèse, les systèmes de mémoire épisodique et sémantique sont deux sous-systèmes spécifiques et indépendants de la mémoire à long terme. Nous avons mis au point un paradigme expérimental pour l'étude de la relation entre ces deux systèmes mnésiques chez un groupe de sujets âgés sains en MEG. Nous avons voulu caractériser le fonctionnement des

ces deux systèmes de mémoire chez les sujets âgés sains, car les déficits sélectifs à la mémoire épisodique et à la mémoire sémantique sont caractéristiques des pathologies neurodégénératives comme la maladie Alzheimer (MA) ou la démence sémantique dans le cadre du vieillissement pathologique. En particulier, l'objectif de la première étude a été d'étudier la modulation des corrélats électrophysiologiques de la récupération en mémoire épisodique (l'effet old/new) en fonction de l'information sémantique associée aux stimuli récupérés.

Il est bien établi que le tableau neuropsychologique des patients atteints de MA au stade léger est caractérisé par un déficit de mémoire épisodique au premier plan vis-à-vis d'une mémoire sémantique relativement préservée. Cependant, différentes observations sur le plan clinique et expérimental démontrent la présence de perturbations de la mémoire sémantique dès les premiers stades de la maladie. Comme nous l'avons décrit, plusieurs études neuropsychologiques ont démontré que les performances en mémoire épisodique des patients atteints de la MA seraient liées au fonctionnement de la mémoire sémantique, en confirmant ainsi l'organisation hiérarchique entre ces deux systèmes mnésiques. En outre, la plupart des études électrophysiologiques chez les patients atteints de MA démontrent une absence de l'effet old/new en lien avec le déficit de mémoire épisodique. Concernant la mémoire sémantique d'autres travaux ont démontré l'altération des composantes électrophysiologiques liées au traitement sémantique comme la N400 dans la MA.

Dans ce contexte, l'objectif de la deuxième étude, réalisée à l'aide de la MEG, était d'investiguer la relation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique d'un point de vue neuropsychologique ainsi que les corrélats neurophysiologiques de ces deux systèmes mnésiques chez un groupe de patients atteints de MA et un groupe de sujets sains. Dans ce but nous avons utilisé le même paradigme expérimental que dans la première étude. Notre démarche a consisté à investiguer les corrélats physiologiques de ces deux systèmes de mémoire, dans le but de caractériser des corrélats physiopathologiques liés aux déficits mnésiques, qui pourraient refléter une réorganisation fonctionnelle des processus mnésiques caractéristiques de la MA.

La deuxième partie est dédiée à l'étude de l'expression du dysfonctionnement des systèmes de mémoire dans les distorsions mnésiques, en particulier dans la confabulation.

L'ensemble de ces travaux s'inscrit dans le cadre de la Memory Consciousness and Temporality Theory (MCTT) (Dalla Barba, 2002) qui est à la base d'un projet multidisciplinaire, né de l'idée de Line Garnero et Gianfranco Dalla Barba en 2009. Nous

décrivons les principes généraux de ce projet dans un article (La Corte, George, & Dalla Barba, 2010), au début de la deuxième partie expérimentale.

Comme nous l'avons décrit précédemment, différentes classifications ont été proposées dans le but de distinguer les différents types de confabulations. Néanmoins, la plupart de ces classifications ont été basées sur le contexte d'apparition des confabulations plutôt que sur leur contenu. L'objectif de la première étude était de réaliser une analyse quantitative et qualitative des confabulations produites par un groupe de patients atteints de MA au stade léger et un groupe de patients souffrant d'un syndrome amnésico-confabulatoire de différente étiologie neurologique. À l'issue de cette étude, nous proposons une nouvelle taxonomie des confabulations basée sur les différentes expressions de ce phénomène en mémoire épisodique et en mémoire sémantique. Dans le cadre de l'hypothèse du '*strategic retrieval*' la confabulation serait due à un dysfonctionnement des mécanismes de contrôle stratégique sous-jacents aux processus de récupération en mémoire. Un défaut de ce mécanisme de contrôle expliquerait la survenue de la confabulation dans le cadre d'une récupération de type stratégique de l'information en mémoire sémantique ou en mémoire épisodique. Cette hypothèse prévoit donc la contamination de ces deux systèmes mnésiques puisque le processus de contrôle stratégique serait nécessaire pour la récupération d'information de type épisodique ainsi que sémantique en mémoire à long terme.

La deuxième étude consiste en une étude de cas clinique, dans laquelle on décrit un patient atteint d'un syndrome amnésico-confabulatoire survenu suite à un accident vasculaire cérébral. L'intérêt de cette étude réside dans la sélectivité de la confabulation, restreinte à la mémoire épisodique et plus particulièrement dans le cadre de la MCTT aux trois dimensions de la conscience temporelle (présent, passé et futur personnel) vis-à-vis d'une conscience du savoir préservée.

La troisième étude représente une étude de cas multiple dans laquelle nous décrivons trois patients caractérisés par différents types de confabulation en accord avec le type d'information à rappeler (épisodique ou sémantique) et le contexte temporel (passé ou futur).

Ces deux dernières études démontrent que la confabulation ne peut pas être seulement expliquée par un dysfonctionnement des processus de récupération stratégique de l'information, car cette hypothèse ne rend pas compte de la sélectivité de ce phénomène au système de mémoire épisodique et dans un sens plus large, aux trois dimensions de la conscience temporelle. Nous suggérons donc que pour mieux comprendre ce phénomène complexe il ne faudrait pas le considérer comme un pur déficit mnésique, mais plutôt comme un dysfonctionnement de la conscience.

Partie Expérimentale

Partie 1 : La relation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique : approches neuropsychologique et neurophysiologique

1.1 Résumé de l'Etude 1 : Etude comportementale et magnétoencéphalographique de l'interaction entre mémoire épisodique et mémoire sémantique chez un groupe de sujets âgés sains

a) Contexte

Dans le cadre de la mémoire à long terme un rôle de premier plan est attribué à la relation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique. Dans la littérature, deux hypothèses principales se distinguent concernant l'organisation de ces deux systèmes mnésiques. Selon le modèle hiérarchique proposé par Tulving (1984), la mémoire épisodique serait un sous-système de la mémoire sémantique, alors que selon le modèle parallèle proposé par Squire (1987) ces deux systèmes mnésiques seraient organisés de façon parallèle et indépendante au sein de la mémoire à long terme. Plusieurs études neuropsychologiques ont démontré que la récupération d'une information en mémoire épisodique serait dépendante de l'intégrité du système de mémoire sémantique, en accord avec le modèle hiérarchique.

La compréhension de la relation entre ces deux systèmes recouvre un intérêt majeur chez les personnes âgées, car des déficits sélectifs à chaque système de mémoire caractérisent certaines pathologies neurodégénératives liées au vieillissement telles que la maladie d'Alzheimer et la Démence Sémantique.

b) Objectifs et Méthodologie

L'objectif principal de cette étude était d'investiguer la relation entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique d'un point de vue comportemental et neurophysiologique. Dans ce but, nous avons mis au point un paradigme expérimental comprenant une tâche de mémoire sémantique (phase d'encodage), pendant laquelle une série de 56 visages, dont la moitié célèbres, était présentée aux sujets qui devaient réaliser une tâche de catégorisation sémantique sur le statut du visage (connu ou inconnu). Ensuite, pendant la tâche de mémoire épisodique (phase de reconnaissance) une liste de 112 visages, dont 56 déjà vus à l'encodage

et 56 nouveaux, était présentée au sujet qui devait réaliser un jugement épisodique « déjà vu » versus « nouveau », indépendamment du statut sémantique du visage.

c) Principaux résultats

Les résultats comportementaux démontrent que la récupération de l'information épisodique relative à un visage est dépendante de l'information sémantique liée à ce même visage, en accord avec l'organisation hiérarchique des systèmes de mémoire.

D'un point de vue électrophysiologique, l'analyse des champs magnétiques évoqués démontre une dissociation claire de l'activité cérébrale liée à la reconnaissance des visages célèbres et inconnus. En particulier, l'effet old/new pour les visages célèbres démontre une distribution au niveau des capteurs temporaux avec une prédominance droite, démontrant un pattern spatio-temporel d'activité largement similaire à celui caractéristique de la tâche de mémoire sémantique, réalisée pendant l'encodage. En revanche, la reconnaissance des visages inconnus était liée à un effet old/new plus focalisé au niveau des capteurs pariéto-occipitaux gauches.

d) Conclusions

L'ensemble de ces résultats suggère que les processus sous-jacents à la reconnaissance des visages sont largement dépendants du statut sémantique de ces derniers. La similarité du déroulement spatio-temporel de l'activité cérébrale, se déployant au niveau temporel droit, liée à la reconnaissance épisodique des visages célèbres, avec le réseau d'activation lié aux processus de catégorisation sémantique des visages pendant l'encodage, suggère une interdépendance de ces deux systèmes de mémoire.

En conclusion, ces résultats suggèrent que la reconnaissance d'un visage célèbre serait basée sur la réactivation de l'information sémantique relative au visage (déjà activée lors de l'encodage). En revanche l'effet old/new pariéto-occipital gauche pour les visages inconnus serait le reflet d'une reconnaissance épisodique uniquement basée sur la récupération des caractéristiques perceptives du visage.

1.2 Article 1 : La Corte V., Dalla Barba G., Lémaréchal J-D, Garnero L., George N. (2012) “Behavioural and magnetoencephalographic evidence for the interaction between semantic and episodic memory in healthy elderly subjects” *Brain Topography*, sous-presse, available online (DOI 10.1007/s10548-012-0222-5).

(voir ci après)

Behavioural and Magnetoencephalographic Evidence for the Interaction Between Semantic and Episodic Memory in Healthy Elderly Subjects

Valentina La Corte · Gianfranco Dalla Barba ·
Jean-Didier Lemaréchal · Line Garnero† ·
Nathalie George

Received: 6 August 2011 / Accepted: 7 February 2012
© Springer Science+Business Media, LLC 2012

Abstract The relationship between episodic and semantic memory systems has long been debated. Some authors argue that episodic memory is contingent on semantic memory (Tulving 1984), while others postulate that both systems are independent since they can be selectively damaged (Squire 1987). The interaction between these memory systems is particularly important in the elderly, since the dissociation of episodic and semantic memory defects characterize different aging-related pathologies. Here, we investigated the interaction between semantic knowledge and episodic memory processes associated with faces in elderly subjects using an experimental paradigm

where the semantic encoding of famous and unknown faces was compared to their episodic recognition. Results showed that the level of semantic awareness of items affected the recognition of those items in the episodic memory task. Event-related magnetic fields confirmed this interaction between episodic and semantic memory: ERFs related to the old/new effect during the episodic task were markedly different for famous and unknown faces. The old/new effect for famous faces involved sustained activities maximal over right temporal sensors, showing a spatio-temporal pattern partly similar to that found for famous versus unknown faces during the semantic task. By contrast, an old/new effect for unknown faces was observed on left parieto-occipital sensors. These findings suggest that the episodic memory for famous faces activated the retrieval of stored semantic information, whereas it was based on items' perceptual features for unknown faces. Overall, our results show that semantic information interfered markedly with episodic memory processes and suggested that the neural substrates of these two memory systems overlap.

V. La Corte (✉) · G. Dalla Barba · J.-D. Lemaréchal ·
L. Garnero† · N. George
Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle
épineuse (CRICM), UMR-S975, Université Pierre et Marie
Curie-Paris6, 47, bd de l'Hôpital, Bâtiment ICM,
3ème étage- Pièce 3.002, 75651 Paris, France
e-mail: valentina.la_corte@etu.upmc.fr

V. La Corte · G. Dalla Barba · J.-D. Lemaréchal ·
L. Garnero† · N. George
Inserm, U975, Paris, France

V. La Corte · G. Dalla Barba · J.-D. Lemaréchal ·
L. Garnero† · N. George
CNRS, UMR 7225, Paris, France

G. Dalla Barba
Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Trieste,
Trieste, Italy

G. Dalla Barba
Service de Neurologie, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil,
France

J.-D. Lemaréchal · L. Garnero†
Centre de Neuroimagerie de Recherche—CENIR, CRICM,
CNRS/INSERM/UPMC, Paris, France

Keywords Semantic memory · Episodic memory ·
MEG · Healthy aging

Introduction

Human memory has been the subject of intense scientific research during the last decades. Within the domain of long term memory, an important and debated theoretical issue concerns the relationship between episodic and semantic memory systems (Chaby and Narme 2009; Hodges and Graham 2001). Semantic memory refers to the knowledge of words and their meanings, of concepts and facts. It

represents the corpus of knowledge and information shared by the members of the same society. Episodic memory refers to the conscious recollection of personal past events that can be defined with respect to time. This may include events in a laboratory setting, such as the appearance of items in a to-be-remembered list. Whereas the existence of the semantic and episodic memory systems is well-established in clinical and experimental terms, their relationship remains controversial, being hypothesized to be either hierarchical (Tulving 1983) or parallel (Squire 1987). According to the hierarchical hypothesis, episodic memory is a specific subsystem of semantic memory and therefore its existence is contingent to the existence of semantic memory. In contrast, the parallel hypothesis states that the operations of both systems are independent since each of the two systems can be selectively damaged. Support for the parallel hypothesis has in particular come from clinical observations of selective deficits of one memory system or the other in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD) and semantic dementia [SD (Hodges and Patterson 2007)]. However, other findings put this view into question. For example, some studies used a single experimental design to study the relationship between episodic and semantic memory systems, keeping the experimental material constant while asking the subjects to process this material either semantically or episodically (Dalla Barba et al. 1996; Dalla Barba and Goldblum 1996; Goldblum et al. 1998). These authors showed that the performance of AD as well as aphasic patients in the semantic memory task correlated positively with that in the episodic memory task. These results have been interpreted as evidence that episodic memory is dependent upon semantic knowledge. Evidence in the same direction has also been provided by functional neuroimaging studies, which have shown that the neural substrates of semantic and episodic memory largely overlap (Cabeza and Nyberg 2000; Dalla Barba et al. 1998). In particular, an fMRI study with words (Menon et al. 2002) showed that the left lateral temporal lobe was activated during semantic encoding as well as during accurate episodic retrieval.

Electrophysiological Correlates of Episodic Memory: 'The Old/New Effect'

A large number of the studies that attempted to identify the neurophysiological correlates of episodic memory relied on the measurement of electrophysiological events (event-related potentials, ERPs), which are elicited during recognition memory paradigms [for reviews, see (Friedman and Johnson 2000; Rugg and Curran 2007)]. Recognition memory refers to the ability of becoming aware that a particular item or information has been encountered in a previous episode. In this type of study, participants are

asked to discriminate previously studied (old) from unstudied (new or foil) items by producing speeded and accurate old/new recognition judgement. The typical ERP finding is that correctly recognized repetitions of items (correct 'old' responses) produce more positive-going waveforms than correctly judged new stimuli. This ERP effect has been labelled the "old/new effect".

This effect has been studied with different experimental material, including words (e.g. Nyhus and Curran 2009; Rugg and Doyle 1992; Tendolkar et al. 2000), objects (Curran and Doyle 2010) and faces (MacKenzie and Donaldson 2009; Munte et al. 1997; Sommer et al. 1997).

The old/new effect is typically maximal at temporo-parietal regions. It generally occurs between 300 and 800 ms and it is larger over the left than the right hemisphere (Schloerscheidt and Rugg 2004; Wilding and Rugg 1996). In the last decade, some studies have examined the old/new effect using magnetoencephalography (MEG) (Tendolkar et al. 2000; Walla et al. 2005). These MEG studies used words as stimulus material; they also found a temporo-parietal distribution of the old/new effect, observed between 400 and 600 ms, and sometimes starting from 300 ms. This temporo-parietal old/new effect is thought to be a neural correlate of the episodic recollection.

Some frontal electrophysiological activities have also been related to the old/new effect: an early component (around 300 ms) would reflect familiarity-based retrieval processes (Rugg and Curran 2007; Staresina et al. 2005; Walla et al. 2005), and a late one, focused on right prefrontal sites, has been presumably related to post-retrieval processes (Friedman 2000).

Furthermore, age-related finding concerning the old/new effect are controversial. Some studies have shown that the early frontal and the left temporo-parietal old/new effect are similar in young and older adults, (Friedman 2000; Osorio et al. 2009), whereas the later right lateralized prefrontal effect has been found to be either of the same magnitude in young and older adults or smaller or even absent (Trott et al. 1997).

Electrophysiological Correlates of Semantic Memory

Electrophysiological data concerning semantic memory are somewhat less conclusive insofar as its neurophysiological correlates are task and material dependent (Walla et al. 2001). This notwithstanding, following the initial studies on the processing of semantic incongruities with sentences and words (Bentin et al. 1985; Kutas and Hillyard 1980), an extensive literature has studied the neural correlates of the semantic memory for faces, using the comparison of ERPs in response to familiar and unfamiliar faces (Boehm and Paller 2006 for a review). Such studies have shown two principal components usually most pronounced over

centro-parietal regions: a first negative component, called N400f or face N400, which reflects that by 400 ms ERPs to familiar faces are more negative than ERPs to unfamiliar faces (Bentin and Deouell 2000; Eimer 2000) and a second positive component, called P600f, that is increased for familiar relative to unfamiliar faces.

The magnetic counterparts of the N400f and P600f have not been studied. Yet, a magnetic N400 has been described in studies focused on the semantic processing of the words, showing the involvement of the left lateral temporal lobe in the semantic processing of verbal material (Dobel et al. 2009; Halgren et al. 2002).

Surprisingly, only a few studies have directly investigated the spatio-temporal dynamics of the interaction between semantic and episodic memory. Greve et al. (2007) have investigated with EEG the relation between semantic and episodic memory employing a manipulation of the semantic coherence of to-be-remembered information (semantically related vs. unrelated word pairs) during an associative recognition memory test. They showed that the electrophysiological correlate of familiarity (the mid-frontal ERP old/new effect) was larger for semantically related compared to unrelated word pairs, but no difference was present in the electrophysiological correlate of recollection (the left temporo-parietal old/new effect). Another study investigated the influence of semantic memory on episodic retrieval using faces in a group of healthy young adults (Zion-Golumbic et al. 2010). Zion-Golumbic and co-workers asked young adults to judge the beauty of famous and unknown faces during an encoding phase, which was followed by an old/new recognition memory task. They analysed oscillatory EEG activity in different frequency bands (alpha: 9–13 Hz, theta: 4–8 Hz, gamma: 40–100 Hz) during both the study phase (episodic encoding) and the test phase (episodic retrieval). They found that the formation of episodic memory for faces was facilitated by pre-existing semantic information as reflected in the performance on the episodic recognition task. However, at the electrophysiological level, enhanced oscillatory activities were found for old compared to new faces at test regardless of fame, and for famous compared to unknown faces at study, but no interaction between pre-existing semantic knowledge and the old/new effect during episodic recognition was observed.

Aims of the Present Study

Here, we aimed at investigating further the interaction between semantic information and episodic memory for faces by using an experimental paradigm that included both a typical semantic task (famous/unknown face decision, which required the conscious retrieval of impersonal knowledge) and a typical episodic memory task (old/new

face decision, which required the conscious recollection of specific episodes from one's own past). We acquired behavioral and MEG measures during these tasks. Like EEG, MEG has a high temporal resolution, therefore allowing precise measurements of the temporal neural dynamics of cognitive processes (Lounasmaa et al. 1996; Walla et al. 1999). Furthermore, it has the advantage to require less time of subject's preparation as compared to typical EEG experiment. The present study focused on the analysis of the ERFs at the scalp surface to investigate the electrophysiological correlates of the processes related to the semantic retrieval of information for famous as compared to unknown faces, as well as to examine the electrophysiological correlates of the episodic recognition of previously seen ('old') versus unstudied ('new') faces that varied systematically in their semantic (famous/unknown) status.

We ran this study on a group of older adults because the relationship and spatio-temporal overlap between episodic and semantic memory is of key importance for the understanding of the defects of episodic and/or semantic memory which are central to pathologies commonly associated with aging. In particular, making reference to the parallel/hierarchical hypotheses controversy, our aim was to investigate whether the behavioral performance and the magnetic activities associated with episodic memory (the old/new effect) would vary according to the semantic status of the faces. The manipulation of the semantic and episodic status of the faces within a single experimental paradigm, in which there were two tasks varying mainly by the nature of the processing requested in the instruction (semantic processing during an encoding phase, episodic processing during a retrieval phase), allowed us to study the interaction between these two memory systems.

We isolated the semantic memory component by comparing the event-related magnetic fields (ERFs) for famous faces to those for unknown faces within the semantic task. Then, during the episodic task, we investigated the interaction between the semantic status of the face (famous vs. unknown) and the episodic memory component as measured by the old/new effect. A secondary aim of our study was to set up a simple experimental paradigm to study the relation between semantic and episodic memory, at neuropsychological and neurophysiological levels, which could be applied in future research in neurodegenerative diseases. We focused our MEG analyses on the brain responses observed after 400 ms, in the time windows where activities related to semantic and episodic memory have been previously reported (Walla et al. 2001; Walla et al. 2005). Both behavioral and MEG results supported an interaction between memory systems, which is not compatible with a strictly parallel and independent organization of these systems.

Materials and Methods

Participants

Twenty-three elderly subjects (mean age = 62.8 ± 0.8 years) participated in the study. All subjects were healthy, right-handed, and had normal or corrected-to-normal vision. None of the subjects had any past or present history of major psychiatric or neurological disorder, except for one subject who revealed psychiatric antecedents after the experiment, and was excluded from all analyses. Furthermore, eight subjects were excluded from MEG data analysis due to excessive artefacts or insufficient number of correct trials to analyze, leaving 14 subjects (mean age = 62.4 ± 1.1 years) for electrophysiological analyses. All subjects gave written informed consent and were paid for their participation. The study was approved by the local Ethical Committee on Human Research (CPP Ile-de-France VI, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, n 7024).

Stimuli

A total of 56 famous faces paired with 56 unknown faces were gathered for the present study. The famous faces were selected from an initial set of 70 famous faces following a pilot experiment run on a separate group of subjects who did not participate in the MEG study ($N = 12$ subjects, mean age 64 ± 3.7 years). The chosen faces were rated as famous by at least 90% of these subjects.

The unknown faces were selected to match the famous faces regarding age, race, gender and visual appearance. The photographs were digitally edited using Adobe Photoshop. A grey background was applied and all photographs were of the same size (256×256 pixels).

Procedure

The experiment comprised an encoding phase consisting in a semantic task, which alternated with a recognition phase consisting in an episodic task. Presentation time and inter-stimulus interval were the same for both tasks (Fig. 1). The differences between the semantic and episodic tasks were the number of stimuli, the instructions given to the subjects and the type of response.

Participants were comfortably seated in front of a white screen (viewing distance 72 cm) in a dimly lit electromagnetically shielded MEG room. Stimuli were back projected onto the screen through a system including a video-projector placed outside the room and two mirrors inside the MEG room. The 112 stimuli were distributed into 4 blocks of the encoding phase (14 faces per list; 7 famous and 7 unknown; 56 faces in total) alternating with 4 blocks of the recognition phase (28 faces per block,

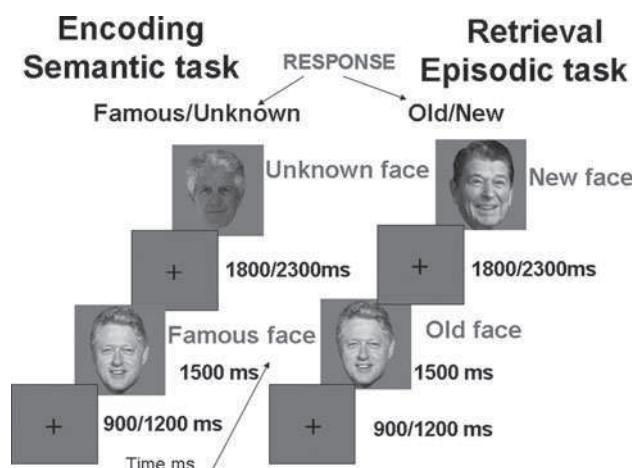


Fig. 1 Sequence of events during encoding (semantic task) and retrieval (episodic task)

comprising the 14 old or just studied faces mixed with 14 new or unstudied—7 famous and 7 unknown—faces; 112 faces in total: 56 old and 56 new faces). In each block, trials started with an initial fixation cross presented for 900–1,200 ms, then the face appeared for 1,500 ms. Encoding and recognition blocks were separated by a 2-min distracting task during which the participant was requested to count backward from 200 by steps of 2. In the encoding blocks (semantic task), the subjects had to decide for each face whether it was famous or unknown. In addition, they were explicitly instructed to remember every face for a later memory test. During the recognition blocks (episodic task), the subjects were asked to categorize the faces as old (already seen in the previous block of semantic task) or new (unstudied), regardless of the semantic status (famous vs. unknown) of the face. Thus, the same participants were asked to process the same experimental material either semantically or episodically. In both cases, the instructions required the engagement of recollection processes: Subjects were asked to answer positively during both tasks only if they were certain of their response. In other words, subjects had to answer positively during the semantic task only if they could remember the name or the profession of the face presented, and it was clearly stated that if they were not sure or if they only had a feeling of familiarity with the face but could not really remember the name or the profession of that face they had to answer that the face was unknown. The same type of instruction was used for the episodic task: The old/new judgment had to be based on a clear recollection of the past event (to have seen the face in the previous list). Before the start of the MEG recording, the experimenter verified that the instructions were clearly understood by the subject, and a short training session (with faces not used in the experiment) was performed. Furthermore, the instructions were reminded to the subject at the beginning of each block.

Participants were also instructed to maintain the gaze fixated on the centre of the screen and to avoid blinking during the trials. The inter-trial interval (from the offset of the face to the onset of the next fixation cross) was randomised between 1,800 and 2,300 ms. Varying randomly the initial fixation and the inter-trial interval allowed avoiding anticipatory processes which could have affected baseline activity. In both encoding and recognition blocks, the participants responded by pressing one of two keys placed in their left and right hand respectively. Response hand and the lists of stimuli appearing respectively in the encoding and recognition blocks were counterbalanced across participants.

MEG Acquisition

Magnetic fields were measured with a 151-DC-SQUID whole-head MEG system (Omega 151, CTF Systems, Port Coquitlam, BC, Canada) at the MEG-EEG Centre of the Centre de Neuro-Imagerie de Recherche (CENIR), Paris, France. MEG signals were acquired continuously during encoding and recognition blocks with a sampling rate of 1,250 Hz and a low-pass filter at 200 Hz. Three coils were attached to reference landmarks on the participant (left and right preauricular points plus nasion) in order to determine the head position within the MEG helmet at the beginning and end of each block and reposition it if needed; this allowed ensuring the constant position of the head in the helmet throughout the recording session. For the purpose of data analysis, continuous MEG signals were segmented into epochs time-locked to stimulus onset. Any epoch containing eye blink or muscle artifact was rejected upon visual inspection of the data. Average event-related fields (ERFs) were then calculated between -200 before stimulus onset and $+1,000$ ms after stimulus onset for every participant and across all participants (grand mean) in each condition of the encoding phase (famous/unknown faces) and of the recognition phase (old/new famous and unknown faces) respectively. Only correct responses were included in the averages. Thus, the total number of trials included in the ERFs was on average 23.4 ± 0.7 (mean number of trials included per condition = 22.3 ± 0.6 for the semantic task and 24.0 ± 0.4 for the episodic task). Data were baseline corrected to the first 200 ms of the signal and digitally low-pass filtered at 30 Hz. Magnetic field maps were created to visualize the magnetic field distributions related to the relevant conditions. Difference maps were computed in order to visualize the scalp distribution of ERF differences for famous versus unknown faces during the semantic task and for old versus new famous and unknown faces during the episodic task, for every subject and for the grand mean of subjects.

Statistical Analyses

Behavioural Data

Correct responses (%CR) and reaction times (RT) were analysed for famous and unknown faces using one-way repeated-measures ANOVA in the encoding phase (semantic task). For the recognition phase (episodic task), there were four conditions: “old famous”, “new famous”, “old unknown”, and “new unknown” faces. Thus we ran a two-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) with episodic (old/new) and semantic (famous/unknown) conditions as within-subject factors.

MEG Data

We focused our analyses on three successive time windows: 400–600 ms, 600–800 ms and 800–1,000 ms. We measured mean amplitude of ERFs in these time windows over two sets of sensors, during the semantic and the episodic tasks: parieto-occipital (left: MLP31, MLP32, MLO12, MLO21, MLO22 right: MRP31, MRP32, MRO12, MRO21, MRO22) and temporal (left: MLT14, MLT15, MLT16, MLT24, MLT25, MLT26, MLT34; right: MRT14, MRT15, MRT16, MRT24, MRT25, MRT26, MRT34). These sensors were chosen on the basis of individual and grand mean data examination to cover at best the mean amplitude differences observed effects across subjects.

In the encoding phase (semantic task), we investigated the semantic effect by comparing the mean amplitudes of ERFs elicited by famous and unknown faces. Thus, we performed three-way repeated measures ANOVAs with semantic condition (famous/unknown faces), sensor site (parieto-occipital/temporal) and hemisphere (left/right) as within-subject factors in each time window (400–600, 600–800, and 800–1,000 ms).

During the recognition phase (episodic task), we performed four-way repeated-measures ANOVAs with type of face (famous/unknown), condition (old/new), sensor site (parieto-occipital/temporal) and hemisphere (left/right) as within-subject factors. Thus, we investigated the episodic effect (old versus new faces) as a function of the semantic memory for the face (famous vs. unknown faces), in each time window.

All statistical analyses were realized using Statistica 6 (StatSoft, Inc.) software. Prior to the statistical analyses, MEG data were multiplied by -1 in the hemisphere where flowing-in fields were observed. This was done because MEG topographies were systematically bipolar with a flowing-out field in one hemisphere, and a flowing-in field in the opposite hemisphere. Note that this operation did not change the variance of the data. It simply allowed

simplifying the output of statistical analysis so that an increase of magnetic responses over both hemispheres was observed as a main effect of the conditions under study rather than as an interaction between the conditions under study and the hemisphere.

Results

Behavioural Results

There was no significant difference in the identification accuracy (%CR) for famous and unknown faces in the encoding phase (semantic task) (%CR: 82.8 for famous faces, 86.4 for unknown faces, $p > 0.1$). However, subjects' responses were faster for famous than for unknown faces (mean RT: 1026 ± 63.2 ms for famous faces and 1244 ± 74.3 ms for unknown faces) [$F(1, 21) = 36.2, p < 0.001$].

In the recognition phase, there was no significant main effect of the episodic condition (old vs. new faces) on either %CR or RT. However, the episodic task revealed a significant interaction between the episodic and the semantic status of the faces [$F(1, 21) = 29.7, p < 0.001$] for %CR and [$F(1, 21) = 32.4, p < 0.001$] for RT. First, there was a facilitation (i.e. higher percentage of correct responses and faster RT) for the recognition of old relative to new faces for famous faces only [$F(1,21) = 9.5, p < 0.05$] for % CR and [$F(1, 21) = 47.6, p < 0.001$] for RT. This indicated an 'episodic effect' dependent on the famous versus unknown status of the face. Second, there was a significant facilitation of 'old' responses for famous relative to unknown faces [$F(1, 21) = 30.8, p < 0.001$] for %CR and [$F(1, 21) = 40.5, p < 0.001$] for RT. There was no such 'semantic effect' for new faces. In sum, the behavioural results revealed a clear influence of semantic memory on episodic memory, reflected by better recognition of famous faces compared to unknown faces in the episodic task (Fig. 2).

Physiological Results

Following previous studies on episodic and semantic memory, we focused our analyses on the brain responses occurring from 400 ms. We examined the mean amplitude of the ERF elicited in three successive time windows, from 400 to 1,000 ms (400–600 ms; 600–800 ms; 800–1,000 ms) in the semantic and episodic tasks respectively (Table 1). First, for the encoding blocks (semantic task), we compared the ERFs in response to famous faces and those in response to unknown faces (Fig. 3). Second, we examined episodic recognition processes during the recognition blocks. In order to examine the influence of semantic memory on these processes, we computed the

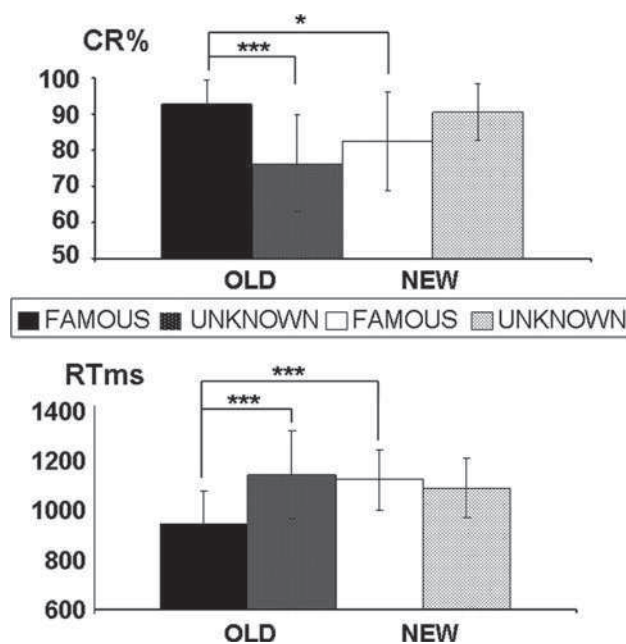


Fig. 2 Percentage (CR%, upper graph) and mean RT (lower graph) of « old »/« new » correct responses in the episodic recognition task as a function of the semantic status of the face (famous vs. unknown). * stands for $p < 0.05$; *** $p < 0.001$

difference between the ERFs elicited by old versus new faces (i.e. old/new effect) for famous and unknown faces separately. These difference maps revealed differentiated activities over temporal and parieto-occipital regions with an apparent dissociation between the old/new effect for famous faces and that for unknown faces. In particular the spatio-temporal pattern of the old/new effect for famous faces at recognition seemed to overlap partially with that of the ERF difference for famous versus unknown faces (i.e. the semantic effect) during the encoding task, whereas the old/new effect for unknown faces yielded a distinct pattern. More precisely, while the old/new effect showed a right-lateralized temporal maximum for the famous faces, it seemed restricted to left parieto-occipital sites for unknown faces (Fig. 4). In order to characterize these effects across our sample of healthy elderly subjects, we used individual as well as grand-average ERF difference data to guide our measurements, and chose sensors sets covering the observed effects at best across subjects for mean amplitude measurement in the time windows of interest and statistical analysis (Table 1). The results are detailed below.

Semantic Task (encoding)

Statistical analyses of parieto-occipital and temporal magnetic activities during the encoding phase (semantic task) showed differentiated responses to famous and

Table 1 Mean amplitude measures on every sensor set in each time window, for the famous and unknown faces in the semantic task, and for the old and new famous and unknown faces in the episodic task

		400–600 ms	600–800 ms	800–1,000 ms
Semantic task				
Right temporal	Famous	−135.7 ± 16.2	−96.5 ± 20.4	−16.5 ± 25.0
	Unknown	−143.5 ± 18.5	−131.5 ± 20.7	−98.5 ± 26.3
Left temporal	Famous	134.7 ± 18.2	115.6 ± 26.3	56.6 ± 29.6
	Unknown	140.6 ± 19.9	121.2 ± 21.7	96.2 ± 24.6
Right parieto-occipital	Famous	11.2 ± 22.5	27.5 ± 24.9	72.6 ± 25.4
	Unknown	−1.1 ± 23.7	−7.0 ± 24.1	8.4 ± 21.3
Left parieto-occipital	Famous	60.0 ± 22.3	27.7 ± 32.0	−25.7 ± 34.9
	Unknown	66.1 ± 22.6	51.6 ± 28.7	25.6 ± 29.1
Episodic task—famous faces				
Right temporal	Old	−135.3 ± 19.1	−98.2 ± 22.8	−18.1 ± 29.5
	New	−154.7 ± 20.0	−147.7 ± 22.5	−96.8 ± 24.0
Left temporal	Old	142.5 ± 22.6	126.8 ± 25.9	59.7 ± 25.3
	New	159.1 ± 18.7	140.2 ± 23.0	104.4 ± 23.5
Right parieto-occipital	Old	12.0 ± 26.2	18.4 ± 26.0	36.3 ± 27.0
	New	−1.6 ± 25.4	−16.5 ± 25.4	5.6 ± 21.1
Left parieto-occipital	Old	90.7 ± 23.4	69.8 ± 30.4	25.3 ± 26.3
	New	78.9 ± 23.0	61.4 ± 28.0	27.4 ± 30.4
Episodic task—unknown faces				
Right temporal	Old	−138.8 ± 17.6	−123.0 ± 21.2	−63.8 ± 24.0
	New	−145.3 ± 16.8	−138.7 ± 21.2	−90.3 ± 21.8
Left temporal	Old	139.0 ± 19.3	140.5 ± 24.1	97.8 ± 26.3
	New	140.5 ± 17.5	132.5 ± 23.8	88.4 ± 23.0
Right parieto-occipital	Old	9.4 ± 25.3	8.2 ± 24.1	24.5 ± 22.7
	New	2.0 ± 21.5	−6.6 ± 22.7	12.4 ± 18.3
Left parieto-occipital	Old	85.8 ± 21.2	93.2 ± 29.1	67.5 ± 29.0
	New	70.4 ± 21.1	61.0 ± 25.3	25.7 ± 25.7

Grand mean values ± standard error of the mean are reported in each cell. The cells where significant effects of famous versus unknown faces (for the semantic task) and of old versus new faces (for the episodic task) were found are in bold. Note however that this is for indicative purpose only as these effects were in the form of main effects of the semantic and/or episodic status of the faces, as well as of interactions between these factors and/or sensor site and hemisphere. Please refer to the text for the detailed description of these effects

unknown faces between 600 and 1,000 ms [$F(1, 13) = 7.9$, $p < 0.05$ and $F(1, 13) = 15.4$, $p < 0.01$ in the 600–800 ms and 800–1,000 ms time windows respectively]. This effect did not reach significance between 400 and 600 ms [$p > 0.1$]. Although the ERF difference between famous and unknown faces seemed more marked on the right than the left hemisphere, the interaction between hemisphere (left/right) and semantic condition (famous/unknown faces) did not reach significance in any time window [all $p > 0.05$] (Figs. 3, 5). Finally, there was a main effect of the sensor sites (parieto-occipital/temporal) in all time windows [all $F(1, 13) > 51.9$, $p < 0.0001$] indicating that the magnetic responses related to the semantic encoding of famous and unknown faces culminated over the temporal sensors.

Episodic Task (recognition)

We then focused on the old/new effect for famous and unknown faces during the episodic recognition task. In the first time window (400–600 ms), the four-way ANOVA with sensor site, hemisphere, episodic and semantic status of the faces as within-subjects factors did not reveal any significant main effect of the episodic status of the faces ($p > 0.1$); there was not any significant interaction between the semantic and the episodic status of the faces either ($p > 0.1$). Nevertheless, there were significant two-way interactions between the episodic status of the faces and the hemisphere [$F(1, 13) = 5.1$, $p < 0.05$] and between the episodic status of the faces and the sensor site [$F(1, 13) = 9.0$, $p = 0.01$]. Planned comparisons indicated that the

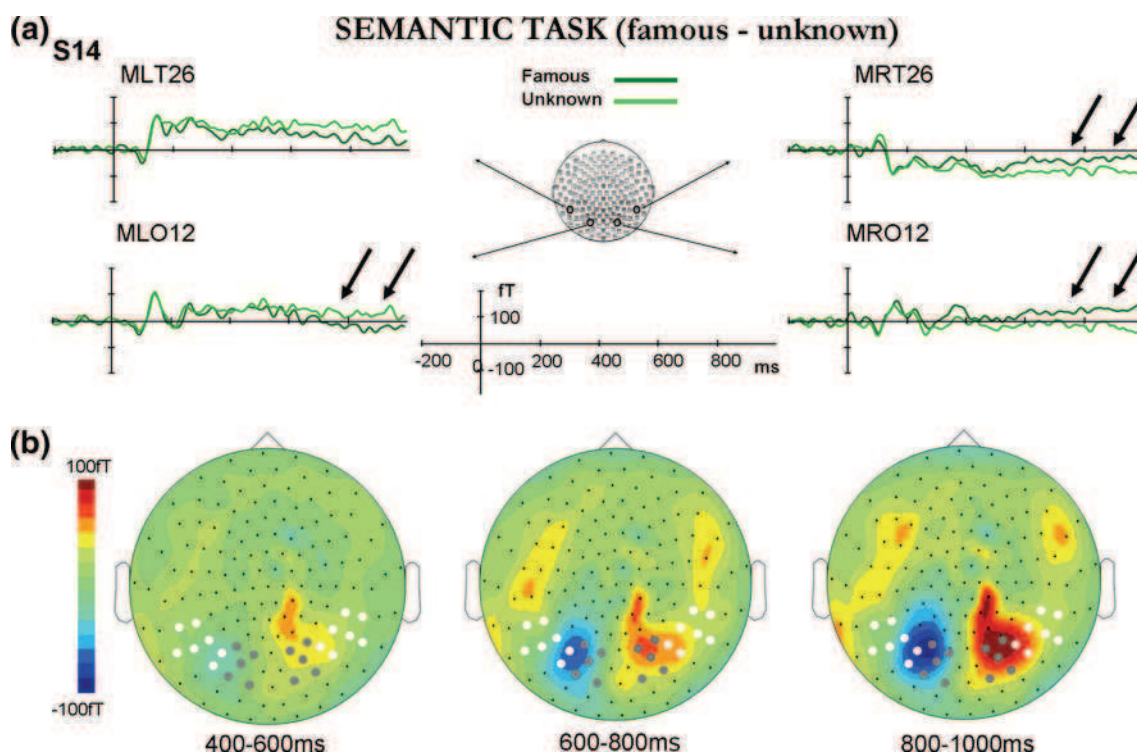


Fig. 3 a Time course of the ERFs in response to famous and unknown faces on four selected sensors from the right and left temporal (MRT26/MLT26) and parieto-occipital (MRO12/MLO12) regions, during the semantic task for a typical subject. Black arrows point to the significant effects obtained. **b** Mean ERF difference maps for correctly recognized famous faces (hits) minus unknown

faces (correct rejection), averaged over three latency ranges (400–600, 600–800, 800–1,000 ms) in the semantic task for a typical subject. A top view of the head is presented. White and grey points on the left and right hemisphere indicate temporal and parieto-occipital sensors of measurement respectively

old/new effect was significant over the right hemisphere [$F(1, 13) = 6.1, p < 0.05$ vs. $F < 1$ over left hemisphere] and over temporal sensors [$F(1, 13) = 6.8, p < 0.05$ vs. $F < 1$ over parieto-occipital sensors]. Note that this right lateralization and temporal maximum of the old/new effect in fact held true for famous faces only (all $p < 0.05$); there was not any significant old/new effect either over temporal sensors [$F < 1$] or over the right hemisphere [$F < 1$] for unknown faces.

Then, between 600 and 800 ms, the four-way ANOVA showed an old/new effect [$F(1, 13) = 5.2, p < 0.05$] qualified by an interaction between the episodic and the semantic status of the face [$F(1, 13) = 9.0, p < 0.05$]. This reflected a marked old/new effect for famous faces only [mean ERF amplitude difference between old and new famous faces = 22.3 ± 18 fT, $F(1, 13) = 11.8, p < 0.001$]; by contrast the old/new effect was non significant for unknown faces [mean difference = 2.4 ± 17 fT, $F < 1$] (Fig. 4). Furthermore, the two-way interactions between the episodic status of the face and the hemisphere as well as between the episodic status of the face and the sensor site were significant [$F(1, 13) = 14.1, p < 0.01$ and $F(1, 13) = 11.3, p < 0.01$] respectively]. This reflected the right lateralization and the temporal maximum of the old/new

effect [$F(1, 13) = 21.8, p < 0.001$ in the right hemisphere versus $p > 0.10$ over left hemisphere; $F(1, 13) = 9.0, p = 0.01$ over temporal sensors versus $p > 0.10$ over parieto-occipital sensors].

Finally, between 800 and 1,000 ms, there was a significant old/new effect [$F(1, 13) = 4.9, p < 0.05$] together with an interaction between the episodic and the semantic status of the face [$F(1, 13) = 13.5, p < 0.01$], as well as a three-way interaction between the episodic status, the semantic status and the sensor site [$F(1, 13) = 7.9, p < 0.05$]. Two-way interactions between the episodic status of the face and the hemisphere and between the episodic status and the sensor site were also significant [$F(1, 13) = 7.4, p < 0.05$ and $F(1, 13) = 19.7, p < 0.001$ respectively]. We broke down these interactions by analyzing the old/new effects for famous and unknown faces, over the right and left parieto-occipital and temporal sensor sites separately. On the right temporal sensors, the old/new effect and the interaction between the episodic and the semantic status of the faces were significant [$F(1, 13) = 13.8, p < 0.01$, and $F(1, 13) = 12.6, p < 0.01$ respectively]: There was a marked old/new effect for famous faces [mean ERF amplitude difference between old and new famous faces = 78.7 ± 38 fT, $F(1, 13) = 20.1$,

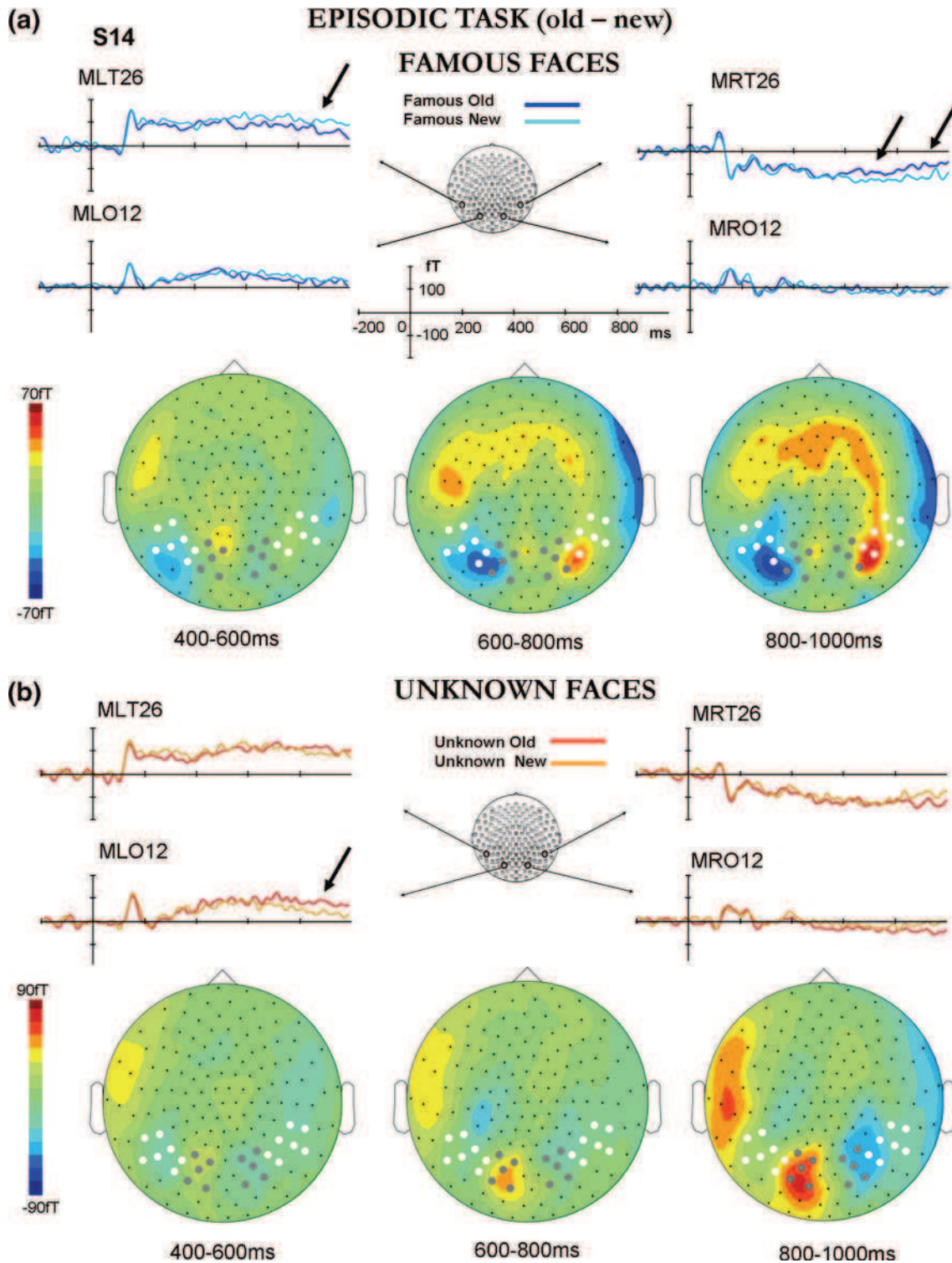
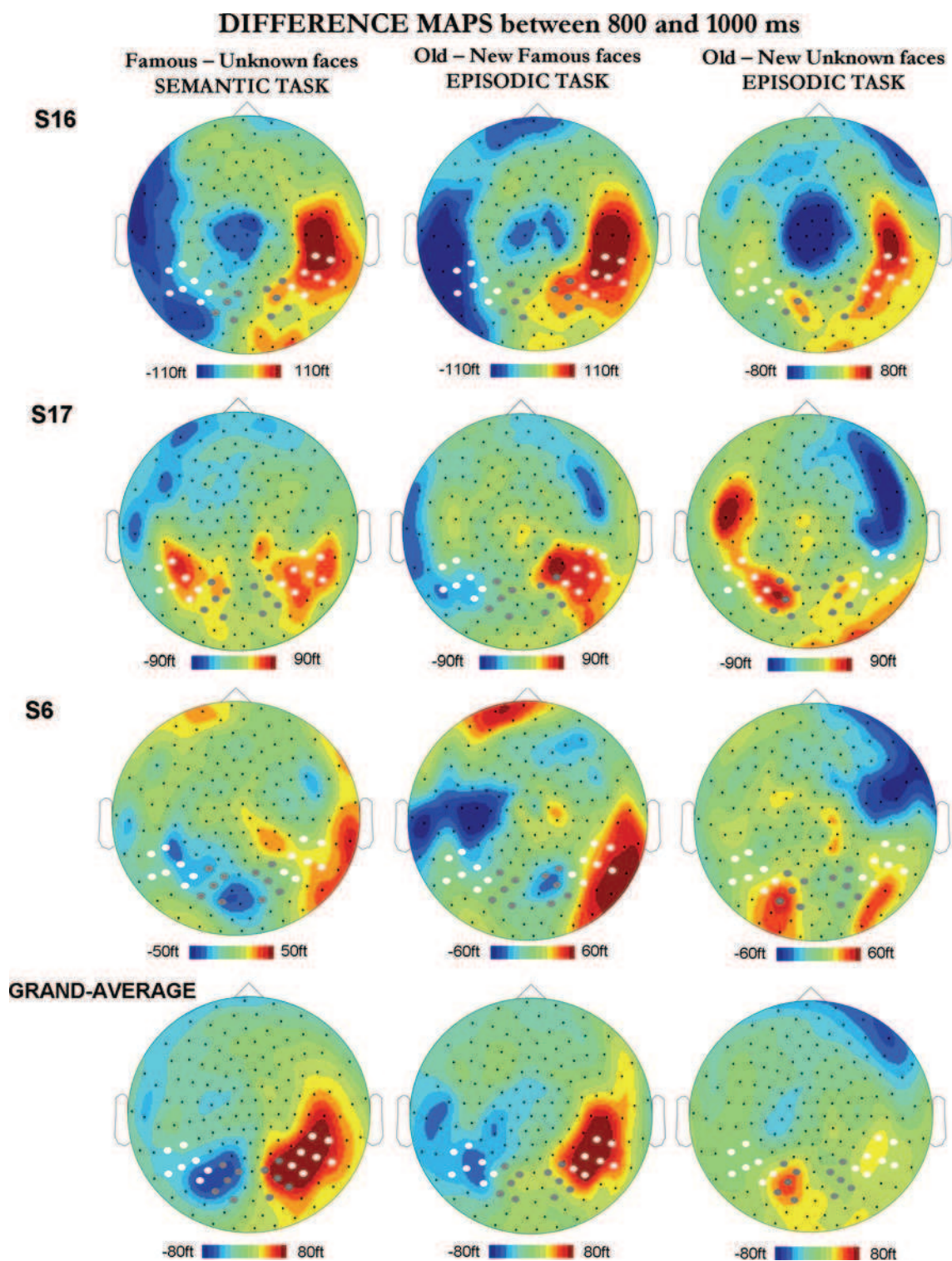


Fig. 4 ERFs associated with the old/new effect during the episodic recognition task for a typical subject (the same subject as in Fig. 3). **a** Time course of the ERFs in response to correctly recognized old and correctly rejected new famous faces on four selected sensors from the right and left temporal (MRT26/MLT26) and parieto-occipital (MRO12/MLO12) regions. Black arrows points to the significant old/new effects obtained. Below these time courses, grand mean ERF

difference maps for the old minus new famous faces (old/new effect for famous faces), averaged over three latency ranges (400–600, 600–800, 800–1,000 ms), are represented on a top view of the head. White and grey points on the left and right hemisphere indicate temporal and parieto-occipital sensors of measurement respectively. **b** Same representation for the unknown faces



$p < 0.001$]; this effect did not reach significance for unknown faces [mean difference = 26.5 ± 32.4 fT, $F(1, 13) = 3.5$, $p = 0.08$]. On the left temporal sensors, the old/new effect showed a trend to significance and the interaction between the episodic and the semantic status of the faces was significant [$F(1, 13) = 3.4$, $p = 0.08$, and $F(1,$

$13) = 13.7$, $p < 0.01$ respectively]. This reflected an old/new effect for famous faces only [$F(1, 13) = 15.3$, $p < 0.01$ vs. $F < 1$ for unknown faces]. By contrast, we found an old/new effect for unknown faces on the left parieto-occipital sensors [$F(1, 13) = 9.2$, $p < 0.01$]. This old/new effect was non significant for famous faces

◀ **Fig. 5** Individual and grand mean maps of the ERF differences between 800 and 1,000 ms for famous versus unknown faces in the semantic task and for old versus new famous and unknown faces respectively in the episodic task. Maps of the mean amplitude difference between 800 and 1,000 ms are represented for three example subjects (S16, S17, S6) as well as for the grand average of the 14 subjects (lowest row). Although these data highlight the important inter-subject variability, they show the similarity of ERF differences related to the semantic effect (famous vs. unknown faces in the semantic task) and those related to the episodic recognition effect (old/new effect) for famous faces, especially over right temporal sensors where the effect was present in 12 out of 14 subjects for the semantic task and in 13 out of 14 subjects for the episodic task. By contrast, a left parieto-occipital difference in ERF for old versus new stimuli was observed for the unknown faces in the episodic task. This effect was present in 11 out of the 14 subjects. We note that there was some right temporal differences in the old/new effect for unknown faces, observable in the individual data; yet this effect failed to reach significance in the group analysis. White and grey points on the left and right hemisphere indicate temporal and parieto-occipital sensors of measurement respectively

[$F < 1$], and the interaction between the episodic and semantic status of faces was significant [$F(1, 13) = 7.1$, $p < 0.05$]. No effect reached significance over the right parieto-occipital sensors.

Overall these results underlined the dissociation between the old/new effect for famous and unknown faces. The old/new effect was sustained and culminated over right temporal sensors for famous faces, whereas there was a restricted old/new effect over left parieto-occipital sensors between 800 and 1,000 ms for unknown faces (Figs. 4, 5). Interestingly, the scalp distribution and the time course of the episodic effect for famous faces were relatively similar to those of the semantic effect obtained at encoding. This suggested that the episodic recognition of a face related to semantic memory (famous faces) may be associated with the re-activation of semantic information already activated during the semantic encoding task.

Discussion

The aim of this work was to investigate the interaction between semantic and episodic memory within the same experimental paradigm using behavioral and MEG measures in healthy elderly subjects. Overall our behavioral results showed that the level of semantic awareness of items modulated the recognition of those items in the episodic memory task. This interaction between semantic information associated with faces and episodic memory processes was reflected in the MEG data.

Behavioural Results

At the behavioural level, our result is consistent with the previous finding of a positive correlation between the

performance during a semantic memory task and that during an episodic memory task in AD patients (Dalla Barba and Goldblum 1996; Goldblum et al. 1998) and in aphasic patients (Dalla Barba et al. 1996). It extends these findings to healthy elderly subjects. Our result is in line with the theories of memory which have hypothesized that the creation of new episodic memories benefits from pre-existing knowledge in semantic memory (Attali et al. 2009; Tulving 1983; Tulving and Hayman 1995). Such theories have been influenced by Craik and Lockhart's Levels of Processing framework (Attali et al. 2009; Craik and Lockhart 1972; Craik and Tulving 1975; Tulving 1983; Tulving and Hayman 1995), which postulates that episodic recognition depends on the extent of elaboration during encoding. Thus, it is likely that the extent of prior semantic knowledge associated with a stimulus affected the quality of episodic memory (Dobbins et al. 2004; Donaldson and Rugg 1998).

Moreover, the physiological results added further evidence regarding the interaction between episodic and semantic memory processes.

MEG Results: Semantic Task

During the semantic task, evoked fields over parieto-occipital and temporal sensors were significantly modulated by the semantic status of the face (famous versus unknown) between 600 and 1,000 ms. The scalp distribution of this semantic effect is consistent with previous EEG studies that found a temporo-occipital distribution of the N400 effect related to the processing of visual incongruities in famous faces (Jemel et al. 1999a, b). The sources of the semantic effect were not investigated here; hence it is not possible to draw conclusions on the brain regions involved. However, it is interesting to note that our result is consistent with previous functional neuroimaging studies that have demonstrated that the recognition of famous faces as compared to unfamiliar faces activates extensive bilateral temporal regions (Bernard et al. 2004; Leveroni et al. 2000). Both hemispheres seemed to be involved in these studies as in ours. This may however reflect different contribution of the right and left hemispheres in the semantic task. Right hemisphere involvement may be related to the preferential role of this hemisphere in face processing (Snowden et al. 2004). Lee et al. (2005) found a right hemisphere predominance in the neurophysiological processes involved in both the pre- and post-recognition phases of face processing with MEG. By contrast, magnetic responses over left sensors have been preferentially observed in the tasks involving the semantic encoding of verbal material (Walla et al. 2001). Furthermore, some fMRI studies have reported bilateral involvement of temporal regions during famous face recognition (Denkova et al. 2006; Leveroni et al. 2000). This was interpreted as

reflecting the activation of semantic information associated with those faces. Thus, altogether, the differentiated magnetic responses to famous and unknown faces observed during the semantic task may reflect difference in the semantic memory between those faces as well as difference in the memorization of these faces.

MEG Results: Episodic Task

Most importantly, during the episodic task, the spatio-temporal dynamics of episodic recognition effects for faces were markedly dependent on the semantic status of the faces. We showed a dissociation of the old/new effect for famous and unknown faces. Namely, between 600 and 800 ms, the old/new effect was significant for famous faces only, and it was maximum over the right temporal sensors. Then between 800 and 1,000 ms, the right-lateralized, temporal, old/new effect for famous faces extended over the left temporal sensors, whereas an old/new effect was seen over the left parieto-occipital sensors for the unknown faces. These results speak first to the models of the relationship between episodic and semantic memory systems. Two hypotheses are currently proposed. The first hypothesis (Cohen 1981; Squire and Cohen 1984) considers semantic and episodic memory as two distinct and parallel systems, whereas the second (Tulving 1985) considers episodic memory as a specific subsystem of semantic memory. According to the parallel hypothesis, there should be a clear-cut dissociation on the spatial or/and temporal dynamics of the networks implicated in the two systems without any interaction between these systems. This does not accord with our findings. Rather, our results showed that the brain responses related to the episodic recognition memory for a face were dependent on the semantic knowledge for that same face. Furthermore, the spatio-temporal pattern of magnetic activities associated with the old/new effect for famous faces was similar to the spatio-temporal pattern of differentiated responses to famous versus unknown faces during encoding. This suggested that the neural substrates of episodic and semantic memory might partly overlap as far as the episodic recognition of famous faces was concerned. Furthermore, as detailed above, at the behavioral level, our findings showed that semantic knowledge improved episodic recognition performance, supporting the view that episodic memory may be at least in part dependent on semantic memory. However, we did not test for a possible reciprocal influence between semantic memory and episodic memory. Thus, altogether, while our findings rule out a strict independent account of semantic and episodic memory systems, they cannot be taken as supporting Tulving's hypothesis of a hierarchical organization of these two memory systems.

Other electrophysiological studies have reported distinct old/new effect as a function of semantic memory for faces (Herzmann and Sommer 2010). For example, (Paller et al. 2000) described different old/new effect for faces associated with a specific semantic information (named faces) and for faces without any associated semantic information (unnamed faces). For the named faces, the old/new ERP difference was observed at anterior and posterior scalp locations. For unnamed faces, this effect was observed only at posterior scalp location. The posterior portion of the old/new ERP difference was thus interpreted as a neural correlate of the retrieval of visual face information based on items' perceptual features (see also Heun et al. 2007), and the anterior portion as an index of the retrieval of person-specific semantic information. Our results extend these findings in elderly subjects, suggesting that the episodic recognition of unknown faces was based on the retrieval of visual face information. By contrast, the old/new effect for famous faces was associated with differentiated brain activity mainly over right temporo-parietal sensors, resembling the pattern of ERF mean amplitude modulation for the famous/unknown face comparison during the semantic task. As stated above, the right temporal regions have been associated with semantic memory, particularly for faces, using MEG as well as fMRI (Lee et al. 2005; Leveroni et al. 2000). Altogether, these results suggest that the episodic recognition of famous faces activated the retrieval of stored semantic information. It is possible that the semantic memory trace was used during retrieval to reconstruct the prior encoding episode.

An original aspect of our study was to tackle the interplay between semantic and episodic memory using a paradigm comprising both a semantic and an episodic memory tasks (during the encoding and the recognition phases respectively). Thus rather than investigating the inherent properties of these memory systems, we chose to focus on the interaction between semantic information associated with faces and the processes of episodic memory for faces. To our knowledge, only one previous study has directly investigated the question of the interaction between semantic and episodic memory at physiological level within the same experimental paradigm, similarly to our study (Zion-Golumbic et al. 2010). In this work the authors investigated the neural dynamics of EEG oscillatory responses in healthy young adults during the creation (study phase) and the retrieval (test phase) of episodic memories for famous and unknown faces. While they showed an interaction between semantic and episodic status of the faces in the behavioural performance of the subjects (as in the present study), they found that pre-existing semantic knowledge played only a marginal role during episodic retrieval as reflected by non-reliable differences in the episodic memory effects for famous versus unknown faces in the three studied EEG frequency bands

during the test phase. In contrast, our findings showed that pre-existing semantic knowledge strongly influenced the spatio-temporal dynamics of magnetic activities associated with episodic recognition. Golumbic et al.'s study and ours focused on different age groups, making difficult to compare directly their findings and ours. However, the discrepancy between these findings may be related to the task used in the encoding phase. In the Golumbic et al.'s study, the encoding phase did not consist in a semantic memory task since subjects were instructed to judge the beauty of the seen faces; therefore the "semantic effect" at study was not a direct neural correlate of the conscious retrieval of semantic information concerning famous faces. This may not have favoured the observation of an interaction between semantic and episodic memory systems. By contrast, in the present study, the participants alternated a semantic and an episodic memory tasks. In this condition, a marked interaction between semantic and episodic memory was observed, ruling out the hypothesis of a strictly parallel organization of the two memory systems.

We have chosen to focus our study on healthy elderly subjects because the characterization of the interplay between semantic and episodic memory in these subjects is essential to the understanding of the defects of these memory systems in neurodegenerative diseases like AD or semantic dementia. In particular, there have been a number of reports about neurophysiological differences in the old/new effect between healthy elderly subjects and AD patients, including with the MEG brain imaging method. For example, Walla et al. (2005) described physiological differences between normal controls and AD patients in a recognition memory task, where the depth of encoding of verbal information was manipulated with shallow compared to deep encoding. In line with our findings, these authors showed a significant old/new effect over temporo-parietal sensors after deep encoding in healthy elderly subjects; by contrast, this effect was absent in the AD patient group. However, these studies remain relatively sparse, mostly based on EEG method, and focused on verbal material (Friedman 2000). Face recognition is an important skill for the social relational life, which may be particularly involved both in the difficulties reported by healthy older adults in their daily life and in the early impairments associated with aging pathologies (Joubert et al. 2010) (for a review see Chaby and Narme 2009). The present study offers a fruitful paradigm for the study of episodic and semantic memory for faces in healthy and pathological aging.

Limitations of the Study

The present study presents several limitations. First our paradigm comprised a limited number of trials. This choice was mainly guided by the memory processes under study: we wanted to focus on the behavioural and

neurophysiological correlates of episodic and semantic retrieval based on recollection processes. To this aim, we tried to find a compromise between the number of stimuli included and the level of fame of the famous faces, in order to ensure that the famous face recognition in the semantic task would engage the recollection of semantic information, overcoming the involvement of familiarity judgments, which can often affect memory performance, particularly in elderly subjects. However, this limited number of trials is not optimal for the analysis of ERF data. This choice contributed to the important rate of subject exclusion for the ERF data analysis, which was a second limitation of the study. This notwithstanding, it is important to note that our physiological results converged with the behavioural results, confirming the interaction between semantic and episodic memory. Finally, the present study focused on ERF analysis only. MEG has been particularly used for the purpose of source localization over the recent years. Such source localisation approach based on the individual anatomy helps to overcome inter-individual variability in ERF data (see Fig. 5) that arises in particular from the sensitivity of MEG signals to individual brain geometry. Future studies with this approach will be fruitful to provide a dynamic view of the brain regions underlying episodic and semantic memory processes.

Conclusion

In this study we have addressed the question of the interplay between pre-existing semantic knowledge of faces and the retrieval of episodic traces for those faces in healthy elderly subjects. As expected, recognition memory was better for famous than for unknown faces. Thus pre-existing semantic knowledge improved episodic recognition. This interplay between semantic and episodic memory was further characterized at the neurophysiological level using MEG. Semantic knowledge affected neural activity related to the old/new effect, with dissociation between the right-lateralized temporal old/new effect for famous faces and the left parieto-occipital old/new effect for unknown faces. The episodic old/new effect for famous faces and the ERF difference related to semantic memory for the faces (famous vs. unknown faces) overlapped over temporal sensors. Our results support the view that episodic memory processes utilize semantic information when it is beneficial for task performance. By contrast, the recognition for unknown faces seemed to rely on episodic memory based on pre-semantic, perceptual features. Overall, this study rules out an independent and parallel organization of the semantic and episodic memory systems and provides a methodological reference as well as comparative data for the MEG study of episodic and semantic memory in

age-related pathologies like early AD and semantic dementia, which selectively affect episodic and semantic memory respectively.

References

- Attali E, De Anna F, Dubois B, Dalla Barba G (2009) Confabulation in alzheimer's disease: poor encoding and retrieval of over-learned information. *Brain* 132:204–212
- Bentin S, Deouell L (2000) Structural encoding and identification in face processing: ERP evidence for separate mechanisms. *Cogn Neuropsychol* 17(1):35–55
- Bentin S, McCarthy G, Wood C (1985) Event-related potentials, lexical decision and semantic priming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 60(4):343–355
- Bernard F, Bullmore E, Graham K, Thompson S, Hodges J, Fletcher P (2004) The hippocampal region is involved in successful recognition of both remote and recent famous faces. *Neuroimage* 22(4):1704–1714
- Boehm S, Paller K (2006) Do I know you? Insights into memory for faces from brain potentials. *Clin EEG Neurosci* 37(4):322–329
- Cabeza R, Nyberg L (2000) Imaging cognition II: an empirical review of 275 pet and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12(1):1–47
- Chaby L, Narme P (2009) Processing facial identity and emotional expression in normal aging and neurodegenerative diseases. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillessement* 7:31–42
- Cohen N (1981) Neuropsychological evidence for a distinction between procedural and declarative knowledge in human memory and amnesia. University of California San Diego
- Craik FIM, Lockhart RS (1972) Levels of processing: a framework for memory research. *J Verbal Learn Verbal Behav* 11:671–684
- Craik FIM, Tulving E (1975) Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *J Exp Psychol Gen* 104:268–294
- Curran T, Doyle J (2010) Picture superiority doubly dissociates the ERP correlates of recollection and familiarity. *J Cog Neurosci* 23(5):1247–1262
- Dalla Barba G, Goldblum M (1996) The influence of semantic encoding on recognition memory in alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 34:1181–1186
- Dalla Barba G, Frasson E, Mantovan MC, Gallo A, Denes G (1996) Semantic and episodic memory in aphasia. *Neuropsychologia* 34:361–367
- Dalla Barba G, Parlato V, Jobert A, Samson Y, Pappata S (1998) Cortical networks implicated in semantic and episodic memory. *Cortex* 34:547–561
- Denkova E, Botzung A, Manning L (2006) Neural correlates of remembering/knowing famous people: an event-related fMRI study. *Neuropsychologia* 44:2783–2791
- Dobbins I, Schnyer D, Verfaellie M, Schacter D (2004) Cortical activity reductions during repetition priming can result from rapid response learning. *Nature* 428:316–319
- Dobel C, Junghöfer M, Breitenstein C, Klauke B, Knecht S, Pantev C et al (2009) New names for known things: on the association of novel word forms with existing semantic information. *J Cogn Neurosci* 22:1251–1261
- Donaldson DI, Rugg MD (1998) Recognition memory for new associations: electrophysiological evidence for the role of recollection. *Neuropsychologia* 36(5):377–395
- Eimer M (2000) Event-related brain potentials distinguish processing stages involved in face perception and recognition. *Clin Neurophysiol* 111(4):694–705
- Friedman D (2000) Event-related brain potential investigations of memory and aging. *Biol Psychol* 54(1–3):175–206
- Friedman D, Johnson RJ (2000) Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: a selective review. *Microsc Res Tech* 51(1):6–28
- Goldblum M-C, Gomez C-M, Dalla Barba G, Boller F, Deweer B, Hahn V et al (1998) The influence of semantic and perceptual encoding on recognition memory in alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 36(8):717–729
- Greve A, van Rossun M, Donaldson D (2007) Investigating the functional interaction between semantic and episodic memory: convergent behavioural and electrophysiological evidence for the role of familiarity. *Neuroimage* 34:801–814
- Halgren E, Dhond R, Christensen N, Van Petten C, Marinkovic K, Lewine J (2002) N400-like meg responses modulated by semantic context, word frequency, and lexical class in sentence. *Neuroimage* 17:1101–1116
- Herzmann G, Sommer W (2010) Effects of previous experience and associated knowledge on retrieval processes of faces: an ERP investigation of newly learned faces. *Brain Res* 1356:54–72
- Heun R, Freymann K, Erb M, Leube D, Jessen F, Kircher T et al (2007) Mild cognitive impairment (MCI) and actual retrieval performance affect cerebral activation in the elderly. *Neurobiol Aging* 28(3):404–413
- Hodges J, Graham K (2001) Episodic memory: insights from semantic dementia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356(1413):1423–1434
- Hodges J, Patterson K (2007) Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol* 6(11):1004–1014
- Jemel B, George N, Chaby L, Fiori N, Renault B (1999a) Differential processing of part-to-whole and part-to-part face priming: an ERP study. *Neuroreport* 10:1069–1075
- Jemel B, George N, Olivares E, Fiori N, Renault B (1999b) Event-related potentials to structural familiar face incongruity processing. *Psychophysiology* 36:437–452
- Joubert S, Brambati S, Ansado J, Barbeau E, Felician O, Didic M et al (2010) The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 48(4):978–988
- Kutas M, Hillyard S (1980) Reading between the lines: event-related brain potentials during natural sentence processing. *Brain Lang* 11(2):354–373
- Lee D, Simos P, Sawrie S, Martin R, Knowlton R (2005) Dynamic brain activation patterns for face recognition: a magnetoencephalography study. *Brain Topogr* 18(1):19–26
- Leveroni C, Seidenberg M, Mayer A, Mead L, Binder J, Rao S (2000) Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *J Neurosci* 20(2):878–886
- Lounasmaa O, Hämäläinen M, Hari R, Salmelin R (1996) Information processing in the human brain: magnetoencephalographic approach. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(17):8809–8815
- MacKenzie G, Donaldson D (2009) Examining the neural basis of episodic memory: ERP evidence that faces are recollected differently from names. *Neuropsychologia* 47:2756–2765
- Menon V, Boyett-Anderson J, Schatzberg A, Reiss A (2002) Relating semantic and episodic memory systems. *Cogn Brain Res* 13(2):261–265
- Munte T, Brack M, Grootheer O, Wieringa B, Matzke M, Johannes S (1997) Event-related brain potentials to unfamiliar faces in explicit and implicit memory task. *Neurosci Res* 28:223–233
- Nyhus E, Curran T (2009) Semantic and perceptual effects on recognition memory: evidence from ERP. *Brain Res* 4(1283):102–114
- Osorio A, Ballesteros S, Fay S, Pouthas V (2009) The effect of age on word-stem cued recall: a behavioral and electrophysiological study. *Brain Res* 15:56–68
- Paller K, Gonsalves B, Grabowecky M, Bozic V, Yamada S (2000) Electrophysiological correlates of recollecting faces of known and unknown individuals. *Neuroimage* 11(2):98–110

- Rugg M, Curran T (2007) Event-related potentials and recognition memory. *Trends Cogn Sci* 11(6):251–257
- Rugg M, Doyle M (1992) Event-related potentials and recognition memory for low and high-frequency words. *J Cogn Neurosci* 4:69–79
- Schloerscheidt A, Rugg M (2004) The impact of change in stimulus format on the electrophysiological indices of recognition. *Neuropsychologia* 42:451–466
- Snowden J, Thompson J, Neary D (2004) Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain* 127:860–872
- Sommer W, Komoss E, Schweinberger S (1997) Differential localization of brain systems subserving memory for names and faces in normal subjects with event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 102(3):192–199
- Squire L (1987) *Memory and brain*. Oxford University Press, New York
- Squire L, Cohen N (1984) Human memory and amnesia. In: Lynch G, McGaugh JL, Weiberger NM (eds) *Neurobiology of learning and memory*. Guilford Press, New York
- Staresina B, Bauern H, Deecke L, Walla P (2005) Magnetoencephalographic correlates of different levels in subjective recognition memory. *Neuroimage* 27(1):83–94
- Tendolkar I, Rugg M, Fell J, Vogt H, Scholz M, Hinrichs H et al (2000) A magnetoencephalographic study of brain activity related to recognition memory in healthy young human subjects. *Neurosci Lett* 280(1):69–72
- Trott C, Friedman D, Ritter W, Fabiani M (1997) Item and source memory: differential age effects revealed by event-related potentials. *Neuroreport* 8(15):3373–3378
- Tulving E (1983) *Elements of episodic memory*. Oxford University Press, New York
- Tulving E (1984) Multiple learning and memory systems. In: Lagerspetz KJ, Niemi P (eds) *Psychology in the 1990's*. Elsevier, Holland
- Tulving E (1985) How many memory systems are there? *Am Psychol* 40(4):385–398
- Tulving E, Hayman G (1995) On the measurement of priming: what is the correct baseline? *Eur J Cog Psychol* 7(1):13–18
- Walla P, Endl W, Lindinger G, Lalouschek W, Deecke L, Lang W (1999) Early occipito-parietal activity in a word recognition task: an EEG and MEG study. *Clin Neurophysiol* 110(8):1378–1387
- Walla P, Hufnagl B, Lindinger G, Imhof H, Deecke L, Lang W (2001) Left temporal and temporoparietal brain activity depends on depth of word encoding: a magnetoencephalographic study in healthy young subjects. *Neuroimage* 13(3):402–409
- Walla P, Püregger E, Lehrner J, Mayer D, Deecke L, Dal Bianco P (2005) Depth of word processing in alzheimer patients and normal controls: a magnetoencephalographic (MEG) study. *J Neural Transm* 112(5):713–730
- Wilding E, Rugg M (1996) An event-related potential study of recognition memory with and without retrieval source. *Brain* 119:889–905
- Zion-Golumbic E, Kutas M, Bentin S (2010) Neural dynamics associated with semantic and episodic memory for faces: evidence from multiple frequency bands. *J Cogn Neurosci* 22(2):263–277

1.3 Résultats supplémentaires : Analyse en reconstruction de sources

Après une brève description des principes généraux de la reconstruction de sources, nous présentons ci-après des résultats préliminaires de l'analyse des sources corticales ainsi que des sources profondes, en particulier de l'hippocampe, que nous avons réalisée à l'aide du modèle Deep Brain Activity développé par Yohan Attal (Attal et al., 2007; Attal, Burkhrad, & A., 2011).

a) Principes généraux de la reconstruction des sources

Seule la possibilité de localiser les sources des signaux MEG et EEG permet de répondre à la question « quand et où » se déroulent les étapes du traitement de l'information dans le cerveau. La localisation des sources prévoit deux étapes principales : la modélisation du problème direct et la modélisation du problème inverse. (Figure 15).

Le **problème direct** consiste à modéliser les champs magnétiques et potentiels recueillis sur le scalp et engendrés par une configuration de sources cérébrales connue. Cette modélisation nécessite la prise en compte de la géométrie et des propriétés de conduction de tous les tissus cérébraux, qui ont une géométrie complexe. Différents modèles ont été appliqués pour le calcul du problème direct. Les principaux modèles employés pour le problème direct sont les **modèles sphériques**, qui considéraient la tête comme un ensemble de sphères concentriques, chaque couche sphérique correspondant à un tissu différent, dont la conductivité est supposée homogène. Pour la MEG, une seule sphère suffit car la propagation des champs magnétiques n'est pas affectée par les conductivités différentes des tissus traversés. Bien que très simplifiés, ces modèles ont l'avantage de permettre un calcul relativement simple et rapide du problème direct. Des modèles sphériques plus sophistiqués ont été introduits en ne considérant pas une seule sphère, mais un ensemble de sphères, chacune étant associée à un capteur ou une électrode (modèle dit '*overlapping spheres*'). Une avancée en MEG/EEG a été réalisée avec l'introduction de **modèles à géométrie réaliste**. Ces modèles se construisent pour chaque sujet individuellement à partir d'images d'IRM anatomique, étant donné la grande variabilité de la forme du cerveau humain. Des méthodes de traitement d'images permettent de segmenter les images IRM, c'est-à-dire d'en extraire les différentes structures. Pour le problème direct en EEG et en MEG, les structures d'intérêt sont la peau, l'os du crâne et les tissus cérébraux se trouvant à l'intérieur de la boîte crânienne, qui sont considérés comme un seul milieu, étant

donné leurs faibles écarts de conductivité. Bien que permettant une meilleure modélisation du problème direct, ces modèles sont encore assez peu répandus car complexes et très coûteux en temps de calcul. Une fois choisi le modèle géométrique au sein duquel on considère que se propagent les courants donnant lieu aux signaux MEG et EEG, il faut déterminer la contribution de toute source cérébrale potentielle aux signaux en chaque capteur. Cette étape clôt le problème direct.

Le **problème inverse** en MEG ou EEG a donné lieu à d'intenses recherches et différentes approches ont été utilisées, qui se caractérisent par le modèle de sources considéré. Le problème inverse consiste à estimer la distribution des dipôles de courants ayant produit les champs magnétiques et/ou potentiels électriques mesurés à la surface de la tête, chaque dipôle de courant étant caractérisé par six paramètres (trois pour la position, deux pour l'orientation et un pour l'amplitude). Différentes méthodes ont été proposées pour la solution du problème inverse basées sur différentes hypothèses a priori sur la répartition des sources ou dipôles de courant à l'origine des signaux MEG/EEG. Les **méthodes dipolaires**, qui ont été les premières utilisées, considèrent que l'activité électrique cérébrale est concentrée dans un petit nombre d'aires dont la dimension est petite comparée à leur distance aux capteurs. Dans les **méthodes par balayage**, on considère chaque élément de volume dans l'espace cérébral et on estime la probabilité de présence d'un dipôle de courant en cette position. Les méthodes utilisant des **modèles de sources distribuées** considèrent un grand nombre de dipôles répartis régulièrement dans une partie ou la totalité du volume cérébral. Chaque dipôle ayant une position fixe, seule son amplitude est à déterminer, (l'orientation pouvant être retrouvée en considérant en chaque position trois dipôles de direction orthogonale). (Renault & Garnero, 2004). L'amplitude des sources est calculée en cherchant la combinaison d'activités au sein de l'espace des sources rendant le mieux compte des réponses MEG/EEG enregistrées à la surface de la tête.

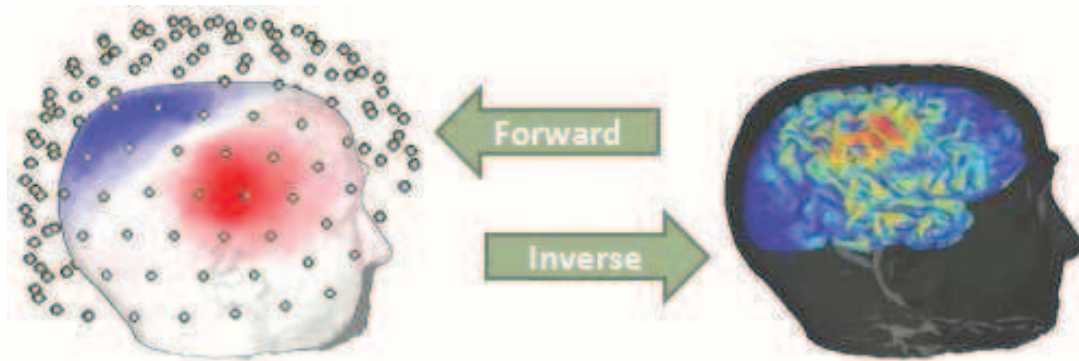


Figure 15 : Représentation du problème direct (modélisation des champs magnétiques enregistrés à la surface du scalp par une configuration des sources connue) et du problème inverse (modélisation des sources impliquées dans la génération des champs magnétiques enregistrés sur le scalp). Adapté de (Tadel, Baillet, Mosher, Pantazis, & Leahy, 2011).

Classiquement, dans les modèles de sources distribuées, on utilise la surface corticale (segmentée à partir d'une image IRM anatomique) comme surface de distribution des sources, car le cortex est l'origine majeure des signaux électromagnétiques, et plus particulièrement MEG. Cependant, depuis quelques années, on s'intéresse de plus en plus aux contributions de sources profondes, sous-corticales, aux signaux MEG enregistrés à la surface du scalp. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre analyse de sources.

b) Méthode

Dans le cadre de ce travail nous nous sommes attachés à modéliser les sources corticales ainsi que les sources sous-corticales, ici hippocampiques, des activités magnétiques observées dans les tâches de mémoire sémantique et de mémoire épisodique chez les 14 sujets sains présentés dans l'étude précédente.

Dans ce but, nous avons utilisé le modèle *Deep Brain Activity* (DBA) développé par Yohan Attal (2007, 2011). Ce modèle comprend deux parties : la première concerne le modèle anatomique de distribution des sources de courant, la deuxième calcule le problème direct et inverse pour la distribution de sources considérées.

Le modèle anatomique comprend le néocortex et l'hippocampe afin de définir l'espace des sources, alors que de façon classique seul le néocortex est utilisé pour l'estimation des sources. Nous avons choisi d'inclure l'hippocampe dans le modèle anatomique car nous étions intéressés à déterminer le niveau d'activation hippocampique, en fonction du type de récupération en mémoire sémantique ou épisodique. Nous présentons ici les résultats préliminaires de la reconstruction de sources réalisée sur un cerveau standard (*MNI template*). Cela constitue une limite importante de ce type d'analyse, car le cerveau standard *MNI Template* correspond au cerveau d'un sujet jeune. Il n'est donc pas idéal, comme modèle

anatomique pour la projection de l'activité cérébrale observée chez les sujets âgés. Nous prévoyons à terme de réaliser cette même analyse sur les anatomies individuelles des sujets.

La deuxième partie du modèle DBA est relative aux problèmes direct et inverse. Des sources dipolaires ont été distribuées en tout point du cortex. Nous avons choisi de ne pas figer cette orientation, car étant donné que la reconstruction des sources a été effectuée sur un cerveau standard commun et non sur l'anatomie individuelle de chaque sujet, il nous a semblé préférable de ne pas contraindre l'orientation des sources à être perpendiculaire à la surface corticale locale (qui ici n'est pas 'réaliste' au sens où elle n'est pas celle des sujets). Pour l'hippocampe, des sources d'orientation libre ont également été distribuées sur toute la surface de l'hippocampe segmenté. Les hippocampes ont été segmentés à l'aide du logiciel de segmentation automatique développé par Marie Chupin (Chupin et al., 2009). Après calcul du problème direct (à l'aide d'un modèle '*overlapping spheres*'), le problème inverse a été résolu sur ce modèle de sources distribuées, corticales et hippocampiques, en utilisant la méthode de minimum norme pondéré (*Weighted Minimum Norm Estimate*, WMNE).

L'activité des sources a été calculé à chaque instant temporel, dans chaque condition expérimentale (visages connus et visages inconnus pour la tâche de mémoire sémantique ; visages déjà vus et visages nouveaux pour la tâche de mémoire épisodique). Ensuite nous avons calculé les différences d'amplitude des sources entre les conditions d'intérêt : visages connus versus inconnus pour la tâche sémantique ; visages déjà vus versus nouveaux respectivement pour les visages connus et inconnus, dans la tâche de mémoire épisodique. Ces différences ont été transformées en valeur du Z-score en prenant comme référence la moyenne et la variance de l'activité durant la période de ligne de base (-200 à 0 ms) pour chaque source, c'est-à-dire en chaque point du cortex et de l'hippocampe.

Enfin nous avons procédé au moyennages de l'activité des sources dans des fenêtres de temps de 100 ms entre 0 et 1000 ms. Ces calculs ont été effectués chez tous les sujets, puis la grande moyenne des activités obtenues a été calculée sur l'ensemble des 14 sujets. Nous présentons ici les résultats préliminaires de cette analyse en nous centrant sur la grande moyenne des activités obtenues.

c) Résultats préliminaires

Nous nous sommes intéressés aux sources des différences d'activités évoquées par les visages connus versus inconnus lors de la tâche de mémoire sémantique et aux régions impliquées

dans l'effet old/new, en fonction du statut sémantique des visages pendant la tâche de mémoire épisodique.

L'analyse des sources activées lors de la tâche de mémoire sémantique révèle une activité au niveau occipito-pariétal précoce, dès 100 ms, liée à la perception des visages. Ensuite vers 400 ms on observe une activation dans le cortex frontal avec une prédominance dans l'hémisphère droit qui reste soutenue jusqu'à 1000 ms (Figure 16a). La majorité des études en neuroimagerie fonctionnelle sur la récupération de l'information en mémoire sémantique converge sur le rôle du cortex préfrontal dans le traitement sémantique avec une prédominance de l'hémisphère gauche (Desgranges, 2003). Cependant, comme nous l'avons précédemment décrit, la plupart de ces études ont utilisé du matériel de type verbal (Démonet et al., 1992; Gabrieli et al., 1998), car elles ont été réalisées dans le cadre de l'étude des régions cérébrales impliquées dans les traitements sémantiques langagiers.

Il semble important de souligner que nos résultats suggèrent une activation de la partie inférieure du cortex préfrontal. Bien que les régions spécifiquement activées au sein du cortex préfrontal varient d'une étude à l'autre, une région située dans le gyrus frontal inférieur gauche apparaît activée dans l'ensemble des études (Buckner & Tulving, 1995).

En accord avec le modèle HERA (*Hemispheric Encoding Retrieval Assymetry*), décrit dans le premier chapitre, le cortex préfrontal gauche jouerait un rôle préférentiel dans l'encodage en mémoire épisodique (ainsi que dans la récupération d'informations sémantiques), tandis que le cortex frontal droit interviendrait surtout dans la récupération en mémoire épisodique (Tulving et al., 1994). Dans notre étude, la tâche de mémoire sémantique constitue en effet la phase d'encodage des visages connus et inconnus en mémoire, mais comme le montre la figure 16, l'activation est plus importante dans l'hémisphère droit. Dans ce contexte, quelques études ont également montré l'activation du lobe frontal droit pendant l'encodage de matériel non verbal et en particulier des visages inconnus (Kelley et al., 1998). Ces résultats démontrent que la proposition du modèle HERA qui fait du cortex frontal gauche un site essentiel de l'encodage en mémoire épisodique est surtout valide pour le matériel verbal. De façon intéressante, notre analyse suggère également la présence de sources au niveau temporel interne et en particulier dans l'hippocampe pendant la tâche de mémoire sémantique, uniquement dans la dernière fenêtre temporelle (900-1000ms). Des études récentes ont mis en évidence l'activation de cette structure dans la récupération d'informations de type sémantique (Ryan et al., 2008), mais ces résultats restent encore controversés. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré le rôle de l'hippocampe dans l'encodage d'information en mémoire épisodique (Cabeza & Nyberg, 2000; Grady et al., 1995). Notons qu'ici l'activation

hippocampique est limitée à l'hémisphère droit et semble restreinte à la partie antérieure de la formation hippocampique. Cette activation antérieure de la formation hippocampique pourrait être expliquée dans le cadre du modèle HIPER (*hippocampus encoding retrieval*) proposé par Lepage (1998) selon lequel la partie antérieure de l'hippocampe serait préférentiellement impliquée dans l'encodage en mémoire épisodique, et la partie postérieure, dans la récupération. De plus, des études récentes réalisées en IRMf ont démontré l'activation du lobe temporal médial et en particulier de la formation hippocampique dans la reconnaissance des visages célèbres (Bernard et al., 2004; Leveroni et al., 2000).

L'analyse des sources activées lors de la tâche de mémoire épisodique (effet old/new) pour les visages connus et inconnus démontre également l'activation des zones cérébrales postérieures vers 100 ms, en réponse au traitement perceptif des visages. La reconnaissance des visages connus ainsi que celle des visages inconnus suggère une activation bilatérale du cortex frontal avec une prédominance dans l'hémisphère droit qui apparaît vers 300 ms et reste soutenue jusqu'à 1000 ms (Figure 16, a, b).

L'activation du cortex frontal droit lors de la récupération en mémoire épisodique a été montrée à l'aide de paradigmes de rappel libre, de rappel indicé ou de reconnaissance de stimuli très divers : mots, phrases, dessins, visages (Desgranges et al., 1998). Des études en MEG ont également confirmé la prédominance de l'activation de l'hémisphère droit dans la reconnaissance des visages (Lee et al., 2005). Ces résultats confirment donc le modèle HERA selon lequel le processus de récupération serait plutôt lié à une asymétrie hémisphérique droite au niveau frontal. Toutefois la plupart des études en neuroimagerie fonctionnelle mettent en évidence l'activation de la partie dorso-latérale du cortex préfrontal lors de la récupération d'informations épisodiques. Nos résultats suggèrent une activation centrée plutôt dans le cortex orbito-frontal dans la reconnaissance des deux types de visages. Dans les études d'activation, cette aire cérébrale a été mise en relation avec la mise en route des stratégies de recherche des souvenirs de type épisodique ou sémantique (Cabeza & Nyberg, 2000).

Dans la tâche de mémoire épisodique on observe une activation hippocampique précoce dès 300 ms après l'apparition du visage connu ou inconnu. Cette activation est soutenue et culmine dans les dernières fenêtres temporelles entre 700 et 1000 ms (Figure 16b et c). Le rôle de l'hippocampe est bien établi dans la récupération des informations en mémoire épisodique et autobiographique. Nos résultats suggèrent une activation hippocampique latéralisée à droite pour la reconnaissance des visages connus (Figure 16b), alors que lors de la reconnaissance des visages inconnus on constate une activation supplémentaire dans la partie antérieure de l'hippocampe gauche (Figure 16c). Différents travaux ont démontré

l'activation préférentielle de l'hippocampe gauche pour la reconnaissance du matériel verbal alors que l'hippocampe droit serait plutôt impliqué dans la reconnaissance du matériel non verbal (Desgranges et al., 1998). Cette activation bilatérale de la formation hippocampique dans la reconnaissance de visages inconnus pourrait également refléter la nécessité d'activation d'un réseau plus étendu pour la reconnaissance des visages inconnus par rapport aux visages connus en mémoire épisodique. Dans le cadre de la reconnaissance de visages célèbres, il a été suggéré que l'activation hippocampique pourrait être liée au rappel d'informations autobiographiques liées aux visages célèbres (Douville et al., 2005).

En conclusion, ces premiers résultats des analyses en reconstruction de sources confirment une prédominance de l'activation cérébrale dans l'hémisphère droit pendant la tâche de mémoire sémantique et la reconnaissance des visages célèbres en mémoire épisodique.

Les deux systèmes de mémoire semblent être sous-tendus par une activation au niveau frontal inférieur, qui pourrait être liée aux stratégies de recherche en mémoire pour la récupération d'informations de type épisodique ou sémantique. De façon intéressante, ces résultats, bien que préliminaires, démontrent qu'il est possible de distinguer les activations cérébrales liées à ces deux systèmes mnésiques au niveau des structures profondes, en particulier l'hippocampe, en utilisant la MEG. L'activation hippocampique était prédominante dans la tâche de mémoire épisodique pour les deux types de visages à partir de 300 ms et culminait entre 700 et 1000 ms, alors que dans la tâche de mémoire sémantique cette activation était restreinte à la dernière fenêtre temporelle. L'hippocampe représente la structure neuro-anatomique la plus étudiée dans le cadre de la neuroimagerie de la mémoire. La plupart de ces études ont été réalisées en IRMf, qui a une résolution temporelle de l'ordre de la seconde au mieux. L'utilisation de la MEG avec sa résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde et des outils pour l'analyse en reconstruction de sources sur le néocortex et l'hippocampe, représente un domaine de recherche prometteur pour la caractérisation de la dynamique spatio-temporelle d'activation de cette structure fondamentale pour la mémoire.

Soulignons que les résultats décrits ici présentent des nombreuses limites. En premier lieu, comme nous l'avons déjà dit cette analyse a été réalisé sur un cerveau standard et non pas sur les anatomies individuelles de chaque sujet. Les localisations obtenues doivent donc être considérées avec prudence et être confirmée en prenant en compte les anatomies individuelles des sujets. Différents vérifications devront également être faites pour s'assurer de la spécificité régionale des activations au niveau de l'hippocampe par rapport aux régions corticales voisines.

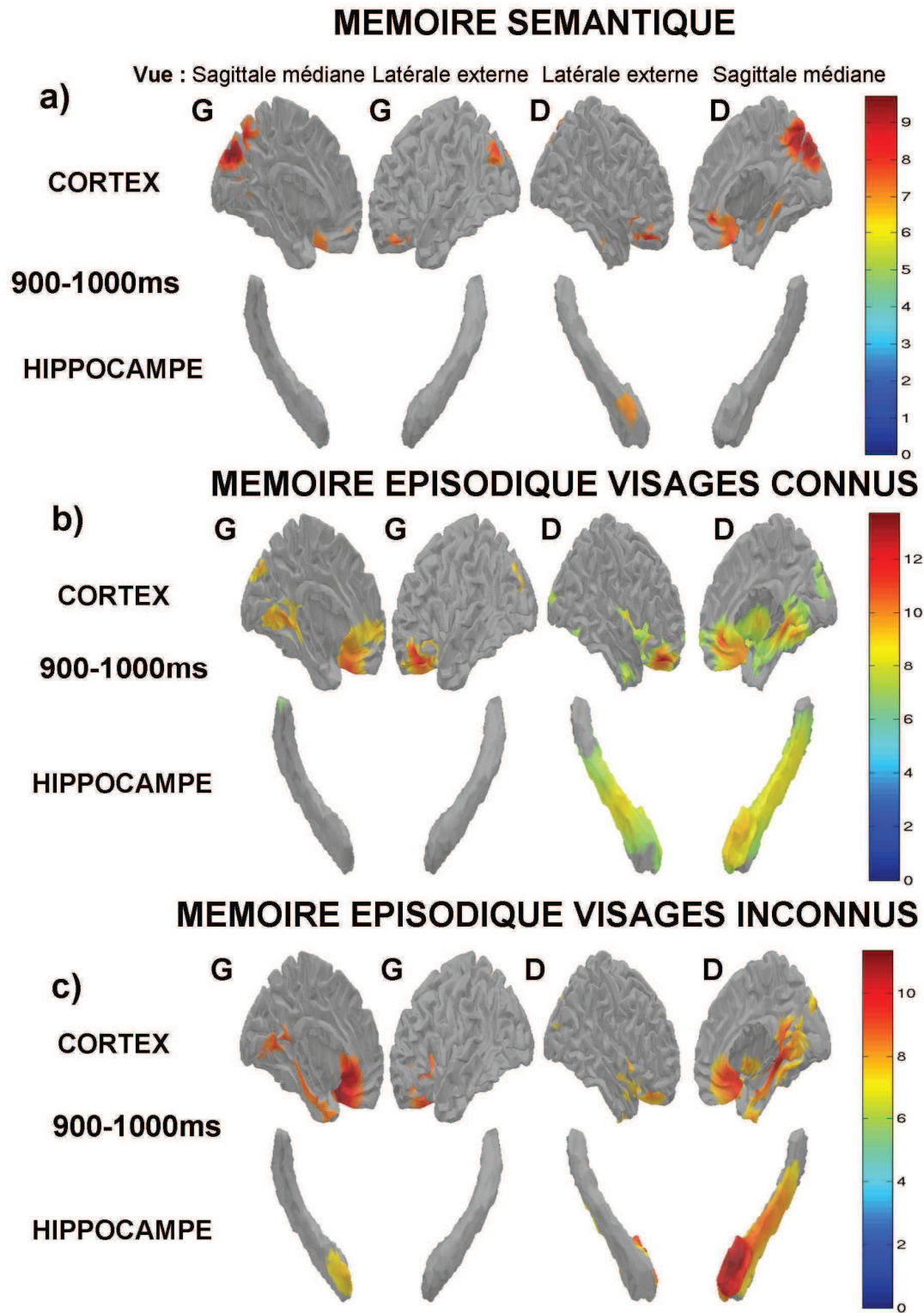


Figure 16 : Sources dans la dernière fenêtre temporelle pour la tâche de mémoire sémantique (a) et la tâche de mémoire épisodique pour les visages connus (b) et inconnus (c). Nous représentons la valeur du Z score avec un seuillage réalisé à 50% de la valeur maximal a travers les conditions. (La valeur du Z score correspondant est de 7.1)

1.4. Etude 2 : Etude en MEG des corrélats neuronaux de la mémoire sémantique et de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer (article en préparation)

1.4.1 Contexte

Le tableau neuropsychologique des patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) au stade léger est caractérisé par un trouble de mémoire épisodique au premier plan vis-à-vis d'une mémoire sémantique relativement préservée. En accord avec l'organisation hiérarchique des systèmes de mémoire, des études neuropsychologiques ont démontré que les patients MA ayant une mémoire sémantique relativement préservée avaient de meilleures performances en mémoire épisodique (Goldblum et al., 1998). Néanmoins des travaux récents ont démontré que les patients atteints de MA présentent des déficits d'ordre sémantique dès les premiers stades de la maladie (Chainay, 2005; Joubert et al., 2010). D'un point de vue neurophysiologique, la plupart des travaux réalisés en EEG et en MEG a démontré l'absence de *l'effet old/new* chez ces patients par rapport aux sujets sains, ce qui a été interprété comme le signe du dysfonctionnement de la mémoire épisodique (Tendolkar et al., 1999; Walla et al., 2005). D'autre part, différents travaux, surtout réalisés en EEG, ont mis en évidence la modification des composantes électrophysiologiques liées à la mémoire sémantique chez les patients atteints de MA. La plupart de ces études concernent la l'altération de la N400, composante impliquée dans le traitement sémantique de stimuli (Olichney & Hillert, 2004; Olichney et al., 2006, 2002). Cependant, la relation entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique dans la MA d'un point de vue électrophysiologique reste mal connue.

1.4.2 Objectifs

Dans notre étude précédente, réalisée chez des sujets sains âgés, nous avons mis en évidence une relation d'interdépendance entre la mémoire sémantique et la mémoire épisodique d'un de vue comportemental et physiologique. L'objectif de la présente étude était d'étudier la relation entre ces deux systèmes de mémoire chez les patients atteints de MA d'un point de vue comportemental et neurophysiologique, en utilisant le même paradigme expérimental que dans l'étude précédente. En particulier, nous avons voulu caractériser les corrélats neurophysiologiques de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique ainsi que leur relation chez des patients atteints de MA à l'aide de la MEG. Notre démarche, à la différence

de la plupart des études précédentes, a été centrée sur la mise en évidence des corrélats neuronaux des déficits de récupération en mémoire chez ces patients.

En particulier nous avons cherché à répondre à différentes questions :

- Sur le plan comportemental : La connaissance sémantique relative à un visage facilite-t-elle la reconnaissance de ce même visage en mémoire épisodique ?
- Sur le plan physiologique : D'un point de vue électrophysiologique serait-il possible de caractériser une signature physiopathologique du déficit en mémoire épisodique qui serait caractéristique de la MA ?
- Etant donné leur mémoire sémantique relativement préservée sur le plan neuropsychologique, les patients atteints de MA montrent-ils une activité cérébrale comparable à celle des sujets sains lors de la tâche de mémoire sémantique ?

1.4.3 Méthodologie

a) Participants

11 patients atteints de Maladie d'Alzheimer et 11 sujets âgés sains, appariés en âge et niveau socioculturel, ont participé à cette étude. Les caractéristiques démographiques des participants sont présentées dans le tableau 1.

	Patients MA (n = 11)	Sujets contrôles (n = 11)
Age (années)	68,6 (3,2)	71,2 (6,0)
Années d'études	10,1 (1,2)	11,2 (2,2)
MMSE	23,8 (2,1)	28.5 (1,0)

Tableau 1 : Variables démographiques et cliniques des deux populations ; moyennes (écarts-types). MMSE (Mini Mental State Examination, Folstein and Folstein (1975))

b) Acquisition et Nettoyage des données

Les signaux MEG ont été acquis au Centre de Neuroimagerie et de Recherche de Paris avec un système CTF à 151 capteurs (Omega 151, CTF System, Canada). La méthode d'acquisition du signal ainsi que le paradigme expérimental correspondent à ceux décrits dans l'article 1.

Toutefois, avant de procéder au nettoyage du signal, impliquant un rejet manuel des artefacts (oculaires, due au plombage dentaires etc.), nous avons procédé à un prétraitement du signal

pour la correction des artefacts oculaires. Ainsi nous avons réalisé une analyse en composantes principales (ACP) nous permettant de corriger les signaux des artefacts oculaires dus aux clignements des yeux. L'ACP est une méthode statistique qui consiste à transformer des variables corrélées entre elles en de nouvelles variables décorréélées les unes des autres. Ces variables constituent les composantes principales. Ainsi cette méthode permet de calculer la source de variation dans les signaux due à différents facteurs par identification et décomposition du signal en différentes composantes orthogonales. La composante due aux clignements est alors soustraite du signal. Il faut noter que l'enregistrement du signal en MEG peut être contaminé par plusieurs facteurs : le clignement des yeux lors de la présentation de l'essai, les mouvements de la mâchoire, les plombages dentaires, ces derniers constituant une des difficultés majeures pour l'acquisition d'un signal libre d'artefacts chez une population de sujets âgés. Cependant, nous avons choisi de corriger le signal acquis en soustrayant la composante correspondant aux clignements, isolée par ACP, car seule cette composante est particulièrement importante et relativement facilement isolable et identifiable, et donc susceptible d'être efficacement corrigée. Toutefois après correction par ACP, une relecture manuelle de chaque essai était effectuée avant la réalisation du moyennage pour chaque condition, dans le but de vérifier la correction obtenue, ainsi que de rejeter des essais contaminés par d'autres types d'artefacts. La correction du signal réalisée avec l'ACP nous a donc permis de garder plus d'essais, ce qui était particulièrement important dans le cas des patients, qui sont caractérisés en raison de leur pathologie par un nombre de réponses correctes plus faible par rapport aux sujets sains.

c) Mesures et analyses statistiques

Nos mesures se sont basées sur l'analyse des activités obtenues pour la grande moyenne de chacun de deux groupes de sujets (sains et patients).

Nous avons focalisé nos analyses sur les champs magnétiques évoqués dans huit fenêtres temporelles de 100 ms entre 150 et 950 ms. Nous avons fait ce choix pour mieux rendre compte de la dynamique temporelle d'activation sous-jacente aux processus mnésiques chez les patients atteints de MA. Tout d'abord, nous avons défini deux groupes de capteurs, dans l'hémisphère gauche (MLT14, MLT15, MLT16, MLT24, MLT25, MLT26) et dans l'hémisphère droit (MRT13, MRT14, MRT15, MRT23, MRT24, MRT25) respectivement, pour mesurer les effets précoces liés au traitement perceptif des visages dans la première fenêtre temporelle, entre 150 et 250 ms (Figure 18b). Les capteurs ont été choisis de manière à couvrir le pic d'activité moyen lié à la composante M170 dans la tâche de mémoire

sémantique ainsi que dans la tâche de mémoire épisodique pour les sujets sains et pour les patients.

Ensuite, pour la tâche de mémoire sémantique, nous avons sélectionné quatre groupes de capteurs choisis de manière à couvrir les activités observées sur les cartes moyennes de chaque condition d'intérêt (visage connu et visage inconnu), pour les deux groupes de participants, entre 350 et 950 ms. Ainsi chez les sujets sains un premier groupe temporo – pariétal postérieurs comprenait les capteurs : MLP32-MLP33-MLT15-MLT16-MLT25-MLT26 à gauche et MRT14-MRT15-MRT16-MRT24-MRT25-MRT26, à droite, et un groupe plus antérieur de capteurs comprenait : ML12-MLT13-MLT14-MLT23-MLT24-MLF45 à gauche, et : et MRT12, MRT22, MRF45, MRF34, MRC14, MRF44 à droite.

Chez les patients MA, les groupes d'électrodes ont été définis selon le même critère en se basant sur les activités cérébrales observées sur les cartes moyennes de chaque condition d'intérêt entre 350 et 950 ms. Le groupe de capteurs temporo-parietaux postérieurs comprenait : MLT15-MLT16-MLT25-MLT26-MLP31-MLP32-MLO12 dans l'hémisphère gauche et MRT14-MRT15-MRT16-MTR24-MRT25-MRT26 dans l'hémisphère droit ; le groupe plus antérieur comprenait : MLT12-MLT13-MLT23-MLF34-MLF44-MLF45 à gauche et MRT12-MRT13-MRT23-MRF34-MRF44-MRF45 à droite.

Le choix des capteurs pour la mesure de l'amplitude moyenne de l'activité cérébrale dans la tâche de mémoire épisodique a été basé sur le même critère d'analyse des activités observées sur la grande moyenne. Nous avons d'abord déterminé 4 groupes de capteurs antérieurs et postérieurs dans les deux hémisphères pour les sujets sains et les patients recouvrant les pics d'activité observés pour les visages déjà vus et nouveaux, connus et inconnus.

Pour les sujets sains le groupe de capteurs postérieurs définis dans l'hémisphère gauche était : MLT14-MLT15-MLT16-MLT26-MLP32-MLO12 ; et MRT13-MRT14-MRT15-MRT16-MRT25- MRT26 dans l'hémisphère droit, alors que le groupe de capteurs antérieurs était: MLT12-MLT13-MLT22-MLT23-MLF45-MLC15 à gauche et MRT12-MRT22-MRF34-MRF44-MRF45-MRC14 à droite.

En ce qui concerne le groupe des patients atteints de MA le groupe de capteurs postérieurs définis dans l'hémisphère gauche était : MLT15-MLT16-MLT26-MLP31-MLP32-MLO12 et MRT14-MRT15-MRT16-MRT25-MRT26-MRP32 à droite ; le groupe des capteurs antérieurs comprenait : MLT12-MLT13-MLT22-MLT23-MLF34-MLF45 dans l'hémisphère gauche et MRT12-MRT13-MRT22-MRT23-MRF34-MRF45 dans l'hémisphère droit.

De plus, après l'examen des topographies moyennes représentant la différence entre les activités magnétiques en réponse aux visages déjà vus et celles en réponse aux visages

nouveaux, pour les visages connus et inconnus, dans la tâche de mémoire épisodique, nous avons défini deux groupes de capteurs supplémentaires au niveau frontal dans la reconnaissance des visages connus pour les patients : dans l'hémisphère gauche MLT11-MLF33-MLF42-ML43-MLF44-MLF52 et dans l'hémisphère droit : MRF52-MRC12-MRC13-MRC14-MRC24-MRC15. Pour les visages inconnus nous avons choisi de mesurer un pavé postérieur supplémentaire pour les patients : MLO33-MLO32- MLO41-MLO42-MLO43, ainsi que pour les sujets sains : MLP31-MLP32-MLP22-MLO12-MLO11-MLO21 (pavé occipital et pariéto-occipital respectivement). Ces groupes de capteurs ont en particulier été définis dans le but de mieux rendre compte de l'activité différentielle visible entre 850 et 950 ms.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Statistica 6. Dans la fenêtre 150-250 ms nous avons effectué une ANOVA inter-groupe, dans le but de comparer la composante M170 dans les deux groupes de sujets pour la tâche de mémoire épisodique et sémantique. Ensuite étant donné le choix des capteurs adaptés à l'examen des topographies dans chaque groupe, nous avons procédé à des analyses ANOVA intra-groupe dans chaque groupe de sujets, dans le but de caractériser la dynamique spatio-temporelle de la récupération de l'information en mémoire sémantique et épisodique chez les sujets sains et chez les patients atteints de MA. Les analyses statistiques ont été réalisées dans chaque fenêtre temporelle de 100 ms entre 350 et 950 ms.

Dans la tâche de mémoire sémantique nous nous sommes intéressés à la comparaison entre les champs magnétiques évoqués par les visages connus et les visages inconnus, au niveau des capteurs antérieurs et postérieurs défini dans chaque groupe. Nous avons donc réalisé dans chaque groupe de sujets et pour les capteurs postérieurs et antérieurs des ANOVA à deux facteurs avec les facteurs de mesure répétée intra-sujets : type de visage (connus versus inconnu) et latéralité hémisphérique (droite versus gauche).

Dans la tâche de mémoire épisodique nous avons étudié l'effet old/new en comparant les champs magnétiques évoqués par les visages déjà vus et par les visages nouveaux en fonction de leur statut sémantique. Nous avons donc réalisé des ANOVA à trois facteurs : type de visage (connu versus inconnu), statut épisodique du visage ('old' versus 'new) et latéralité hémisphérique (droite versus gauche) sur chacun des groupes des capteurs définis au niveau antérieur et postérieur. Des ANOVA similaires ont été réalisées sur les groupes de capteurs frontaux supplémentaires chez les patients MA.

Enfin l'activité l'activité occipitale gauche chez les patients et pariéto-occipitale gauche chez les sujets sains à été analysé à l'aide d'une ANOVA avec en facteurs le type de visage (connus versus inconnu) et le statut épisodique du visage ('old' versus 'new').

.4.4 Résultats

a) Résultats comportementaux

Dans la tâche de mémoire sémantique les patients produisent significativement moins de bonnes réponses par rapport aux sujets sains [$F(1,21) = 22,8$; $p < .001$]. Néanmoins l'interaction entre le type de visage (connu versus inconnu) et le groupe montre une tendance à la significativité [$F(1,21) = 3,3$; $p = .08$]. Globalement les patients produisent moins de bonnes réponses par rapport aux sujets sains. Les résultats des ANOVA intra-groupe révèlent une tendance à mieux répondre pour les visages inconnus que pour les visages connus chez les patients atteints de MA [$F(1,10) = 3,4$; $p = .08$]. Les performances des sujets sains ne révèlent pas de différence significative entre le taux de bonnes réponses pour les visages connus et inconnus.

De plus, dans le but d'étudier la relation entre le système de mémoire épisodique et le système de mémoire sémantique nous avons analysé le taux de réponses correctes dans la reconnaissance des visages en mémoire épisodique en fonction de leur statut sémantique. Nous avons ainsi réalisé une ANOVA inter-groupe à deux facteurs intra-sujets : type de visages (connu versus inconnu) et statut épisodique du visage ('old' versus 'new') ainsi que des ANOVA comprenant ces deux mêmes facteurs à l'intérieur de chaque groupe.

Les résultats démontrent que les patients produisent globalement significativement moins de bonnes réponses par rapport aux sujets sains dans la reconnaissance des visages [$F(1,21) = 20,0$; $p < .01$]. Les analyses réalisées dans le groupe de sujets sains démontrent une facilitation dans la reconnaissance des visages old par rapport aux visages new seulement pour les visages connus ($p < .01$). Cette facilitation était présente aussi pour les patients atteints de MA [$F(1,10) = 4,8$; $p < .05$]. Les deux groupes de sujets démontrent un taux de réponses correctes significativement plus élevé dans la reconnaissance des visages déjà vus connus par rapport aux visages déjà vus inconnus ($p < .05$ pour les sujets sains, $p < .01$ pour les patients). Cet effet pourrait être le reflet de la facilitation de l'information sémantique associée au visage lors de la reconnaissance. En revanche, pour les visages inconnus les patients démontrent un pattern inverse de facilitation dans le rejet correct de ces visages comme new ($p < .01$). De plus, de manière intéressante l'analyse des mauvaises réponses chez les patients révèle un taux

significativement plus élevé de fausses reconnaissances pour les visages connus par rapport aux visages inconnus ($p < .01$), ainsi qu'une production plus importante d'omissions dans la reconnaissance des visages inconnus par rapport aux visages connus ($p < .05$) (Figure 17). Ce pattern de résultats suggère une altération de la relation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique chez les patients. Cette altération pourrait être due à une confusion des contextes d'acquisition de l'information, qui serait à l'origine de la production de fausses reconnaissances pour les visages connus (le patient n'arriverait pas à distinguer un visage célèbre déjà vu présenté dans la liste préalable d'un visage célèbre déjà vu à la télévision). L'information sémantique associée aux visages célèbres interfère donc avec la récupération de l'information épisodique relative à ce même visage chez les patients.

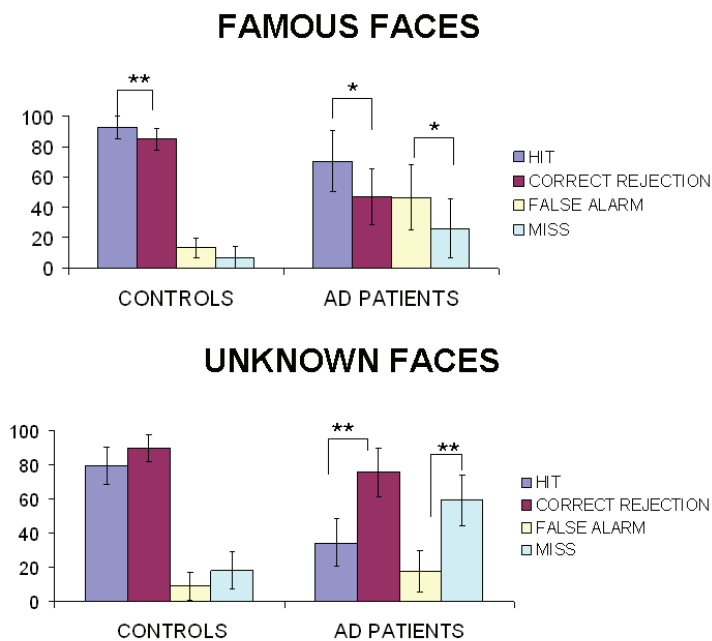


Figure 17 : Pourcentage de bonnes et mauvaises réponses dans la tâche de mémoire épisodique pour les visages connus et pour les visages inconnus dans chaque groupe de participants

b) Résultats physiologiques - tâche de mémoire sémantique

L'amplitude moyenne de l'activité cérébrale liée à la catégorisation sémantique des visages était globalement beaucoup moins importante chez les patients atteints de MA par rapport aux sujets sains (Figure 18a). Dans un premier temps nous avons analysé les effets physiologiques liés au traitement perceptif des visages entre 150 et 250 ms, en particulier en analysant la composante M170. Cette composante était présente dans les deux groupes de participants,

même si elle était moins ample chez les patients, comme le montre la significativité de l'effet du groupe dans l'ANOVA inter-groupe à deux facteurs (type de visage, latéralité) [$F(1,21) = 7,9$; $p < .01$] (Figure 18b).

Dans les fenêtres temporelles suivantes (entre 350 et 950 ms) étant donné le choix des capteurs adaptés à l'examen des topographies dans chaque groupe, nous avons procédé à des analyses ANOVA intra-groupe, dans le but de caractériser la dynamique spatio-temporelle de la récupération de l'information en mémoire sémantique chez les sujets sains et chez les patients atteints de MA.

Comme le montre assez clairement la Figure 18c), les patients sont caractérisés par une activité cérébrale globalement beaucoup moins importante que celle observée chez les sujets sains. Cette activité semble de plus restreinte dans le temps (entre 350 et 650 ms environ).

Dans chaque fenêtre temporelle entre 350 et 950 ms, nous avons procédé à des ANOVA à deux facteurs (type de visage : connu versus inconnu, latéralité : droite versus gauche) sur chaque groupe de capteurs choisi au niveau postérieur et antérieur chez les sujets sains comme chez les patients MA. Les résultats de cette analyse (valeur de F et de p) sont détaillés dans le tableau 2 et illustrés dans la figure 18. Ces résultats peuvent être résumés ainsi :

Les patients MA montrent une activité cérébrale plus intense pour les visages inconnus que pour les visages connus, sur les capteurs antérieurs gauches. Cette différence est significative entre 350 et 550 ms (tableau 2). Ce pattern est très différent de celui observé chez les sujets sains puisque ceux-ci montrent une activité plus importante pour les visages connus que pour les visages inconnus au niveau des capteurs antérieurs. Cette différence est significative au niveau antérieur droit entre 350 et 450 ms, bilatérale entre 550 et 650 ms, et significative au niveau antérieur gauche entre 650 et 750 ms. De plus on observe, chez les sujets sains dans la dernière fenêtre temporelle (850-950 ms) une activité différenciée pour les visages connus versus inconnus au niveau postérieur gauche et antérieur droit (Tableau 2).

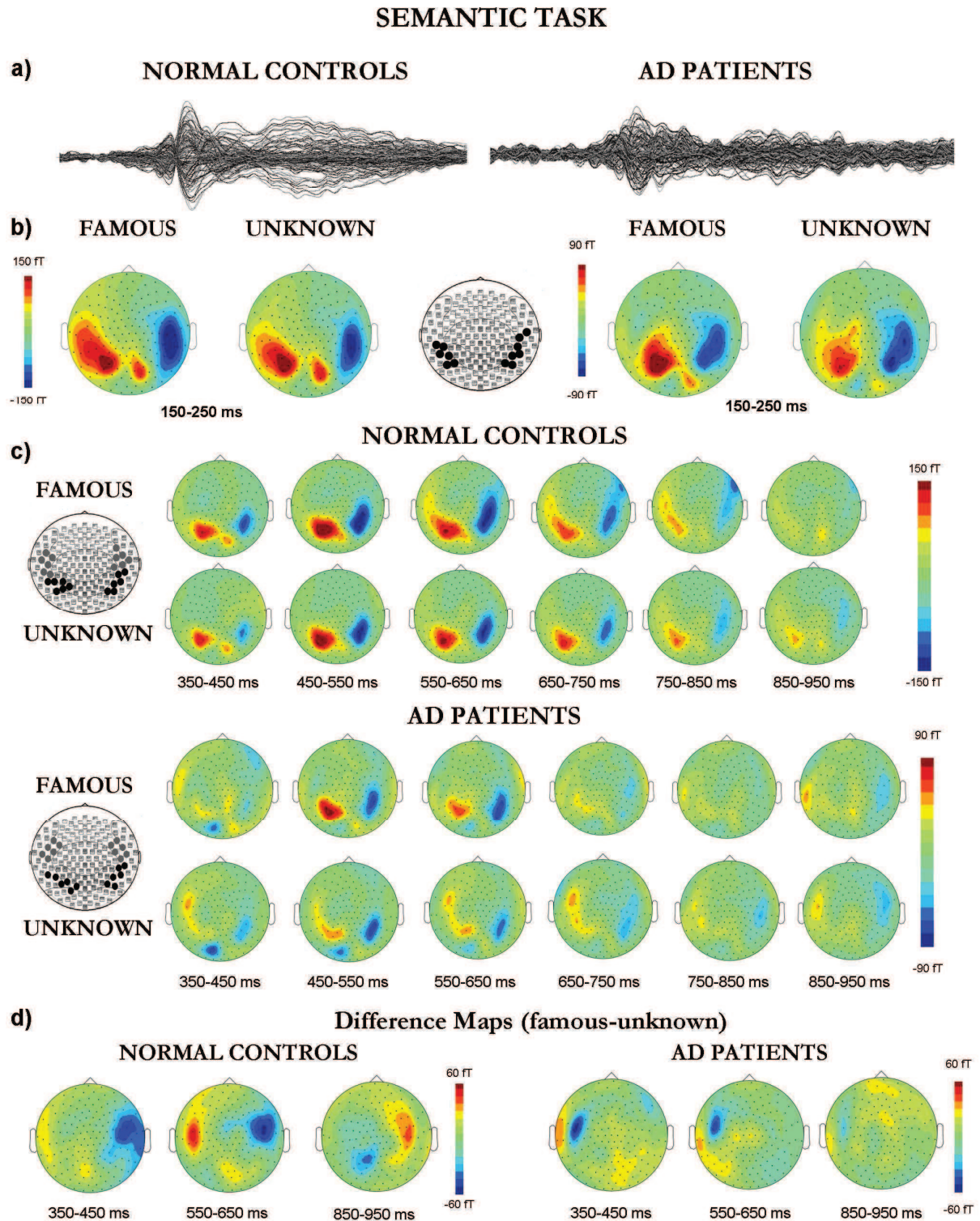


Figure 18 : Illustration de l'activité magnétique évoquée pendant la tâche de mémoire sémantique. a) Activité moyenne enregistrée sur tous les capteurs représentés de façon superposée pour les sujets sains et les patients b) Topographie de la Grande Moyenne des activité enregistrées entre 150 et 250 ms (M170) pour les visages connus et inconnus c) Topographies de la grande moyenne pour les visages connus et inconnus dans chaque fenêtre temporelle entre 350 ms et 950 ms pour les sujets sains et les patients, d) Topographie de la différence entre les activités évoquées par les visages connus et celles évoquées par les visages inconnus chez les sujets sains et les patients.

Fenêtre	Anova	Sujets Sains	Patients MA
350-450ms			
Post	CI	Ns	Ns
	CI xGD	Ns	F= 8,6 p<.05
	CI Gauche	Ns	Ns
	CI Droite	Ns	F= 3,7; p=.08
Ant	CI	F=5,5; p<.05	Ns
	CI xGD	F= 6,6; p<.05	Ns
	CI Gauche	Ns	F= 5,6; p<.05
	CI Droite	F= 9,1; p<.05	Ns
450-550ms			
Post	CI	Ns	Ns
	CI xGD	Ns	F= 10,7; p<.01
	CI Gauche	Ns	F= 4,3; p=06
	CI Droite	Ns	Ns
Ant	CI	Ns	Ns
	CI xGD	Ns	F= 8,9 ; p<.05
	CI Gauche	Ns	F= 5,5 ; p<.05
	CI Droite	Ns	Ns
550-650ms			
Post	CI	Ns	Ns
	CI xGD	Ns	Ns
	CI Gauche	Ns	Ns
	CI Droite	Ns	Ns
Ant	CI	Ns, CI F=7,5 p<.05	Ns
	CI xGD	Ns	Ns
	CI Gauche	F= 14,7; p<.01	Ns
	CI Droite	F= 7,2; p<.05	Ns
650-750ms			
Post	CI	Ns	Ns
	CI xGD	Ns	Ns
	CI Gauche	Ns	Ns
	CI Droite	Ns	Ns
Ant	CI	F=3,5 ; p=.09	Ns
	CI xGD	Ns	Ns
	CI Gauche	F= 5,9; p<.05	Ns
	CI Droite	Ns	Ns
750-850ms			
Post	CI	Ns	Ns
	CI xGD	Ns	Ns
	CI Gauche	Ns	Ns
	CI Droite	Ns	Ns
Ant	CI	Ns	Ns
	CI xGD	Ns	Ns
	CI Gauche	Ns	Ns
	CI Droite	Ns	Ns
850-950ms			
Post	CI	F= 6,2 p<.05 ;	Ns
	CI xGD	Ns	Ns
	CI Gauche	F= 7,7; p<.05	Ns
	CI Droite	F= 4,0; p=.07	Ns
Ant	CI	F= 3,6; p= 0.08	Ns
	CI xGD	F= 4,9; p=.05 ;	Ns
	CI Gauche	Ns	Ns
	CI Droite	F= 6,9 ; p<.05	Ns

Tableau 2 : Résultats des ANOVA (intragroupe à deux facteurs : type de visage : connus versus inconnu (CI) et latéralité gauche versus droite, (GD) réalisées dans chaque fenêtre temporelle pour chaque groupe de capteurs, postérieurs (Post) et antérieurs (Ant), dans la tâche de mémoire sémantique pour les sujets sains et pour les patients. Même quand l'interaction entre CI et GD n'est pas significative, les valeurs significatives des CI sur chaque hémisphère sont rapportées. Les valeurs significatives de p sont marquées en rouge.

c) Résultats physiologiques - tâche de mémoire épisodique

L'activité cérébrale liée à la tâche de mémoire épisodique se montre globalement moins ample chez les patients que chez les sujets sains (Figures 19 et 20a). Comme pour la tâche de mémoire sémantique, nous avons tout d'abord mesuré la composante précoce M170, liée au traitement perceptif des visages entre 150 et 250 ms. Les résultats de l'ANOVA inter-groupe à trois facteurs (épisodique : 'old' versus 'new', sémantique : connu versus inconnu, latéralité : droite versus gauche) ne révèlent pas d'effet significatif.

Nous avons ensuite procédé à l'analyse des effets de récupération en mémoire épisodique dans chaque groupe de participants, sur les quatre groupes d'électrodes déterminés sur la base des topographies de l'activité moyenne de chaque condition ('old' versus 'new' pour les visages connus et 'old' versus 'new' pour les visages inconnus).

Chez les sujets sains, la reconnaissance des visages connus déjà vus induit un pattern de champs magnétiques évoqués bilatéraux étendu, s'étendant des capteurs pariéto-occipitaux postérieurs jusqu'aux capteurs temporaux antérieurs, particulièrement entre 550 et 850 ms (Figure 19c). En revanche l'activité magnétique semble plus restreinte aux capteurs postérieurs pour les visages connus nouveaux. Pour les visages inconnus, on observe le même type de pattern, mais à partir de 650 ms seulement. De plus une réponse tardive est observée pour les visages inconnus déjà vus entre 850 et 950 ms.

Les résultats de l'ANOVA à trois facteurs réalisée sur les pavés de capteurs antérieurs et postérieurs confirment ces effets : Il y a un effet old/new significatif sur les capteurs antérieurs entre 550 et 650 ms [$F(1,10) = 6,1$; $p < .05$]. Bien que l'interaction entre les statuts épisodique (old/new) et sémantique (connus/inconnu) des visages ne soit pas significative, l'effet old/new n'est significatif que pour les visages connus, sur les capteurs antérieurs, dans cette fenêtre [$F(1,10) = 7,8$; $p < .05$]. Entre 650 et 750 ms, l'effet old/new est globalement significatif sur les capteurs antérieurs [$F(1,10) = 5,5$; $p < .05$]. Puis entre 750 et 850 ms, une interaction entre les facteurs old/new et connu/inconnu est observée sur les capteurs postérieurs [$F(1,10) = 6,3$; $p < .05$]. Elle reflète un effet old/new restreint aux visages connus [$F(1,10) = 4,9$; $p < .05$]. Cet effet old/new augmente entre 850 et 950 ms, avec une interaction entre les statuts épisodique (old/new) et sémantique (connus/inconnu) des visages marquée sur les capteurs postérieurs et antérieurs [$F(1,10) = 14,3$; $p < .01$ et $F(1,10) = 14,4$; $p < .01$ respectivement], reflétant un effet old/new restreint aux visages connus sur les deux pavés de capteurs [$F(1,10) = 10,8$; $p < .01$ et $F(1,10) = 7,2$, $p < .05$]. De plus, on note une interaction triple entre les statuts épisodique (old/new) et sémantique (connus/inconnu) des visages et la

latéralité hémisphérique (droite/gauche) sur les capteurs postérieurs [$F(1,10) = 5,7$; $p < .05$], et une interaction double entre le statut épisodique et la latéralité pour les visages connus sur ces capteurs [$F(1,10) = 8,0$; $p < .05$]. Ceci reflète que l'effet old/new pour les visages connus est latéralisé à droite [$F(1,10) = 12,6$; $p < .01$ sur les capteurs postérieurs droits et $F(1,10) = 7,5$; $p < .05$ sur les capteurs postérieurs gauches]. Notons que bien que les interactions avec la latéralité ne soient pas significatives, la latéralisation droite de l'effet old/new pour les visages connus s'éteint aux capteurs antérieurs [$F(1,10) = 13,4$; $p < .01$ à droite ; $F(1,10) = 3,4$; $p = .09$, à gauche].

Nous avons de plus réalisé une mesure supplémentaire sur un pavé d'électrodes postérieures chez les sujets sains. Cette mesure démontre une double interaction significative entre l'effet old/new et la latéralité [$F(1,10) = 5,3$; $p < .05$], ainsi qu'un effet old/new significatif, restreint au niveau parieto-occipital gauche entre 850 et 950 ms pour les visages inconnus [$F(1,10) = 6,3$; $p < .05$].

L'examen des topographies moyennes des patients révèle un pattern différent : il semble exister un réseau d'activité magnétique évoquée se déployant au niveau des capteurs antérieurs pour la reconnaissance des visages connus ainsi que des visages inconnus dès les premières fenêtres temporelles d'intérêt, entre 350 et 650 ms (Figures 19c et 20c). Les activités différentielles témoignant de l'effet old/new semblent plus restreintes dans le temps et moins marquées que chez les sujets sains.

Les résultats de l'ANOVA à trois facteurs (old/new ; connu/inconnu ; gauche/droite) réalisée sur le groupe de capteurs antérieurs et postérieurs révèlent un effet old/new global sur les capteurs antérieurs [$F(1,10) = 5,5$; $p < .05$]. Cet effet n'est en fait significatif que pour les visages inconnus [$F(1,10) = 7,8$; $p < .05$], mais l'interaction entre le statut épisodique (old/new) et sémantique (connu/inconnu) des visages n'est pas significative. Ensuite, entre 650 et 750 ms, les résultats révèlent une interaction significative entre le facteur épisodique (old/new) et la latéralité (gauche/droite) sur les capteurs postérieurs [$F(1,10) = 7,3$; $p < .05$]. Au niveau des capteurs antérieurs, l'effet old/new est également significatif [$F(1,10) = 12,1$; $p < .01$]. Cet effet est en effet restreint aux visages connus [$F(1,10) = 17,4$; $p < .01$], mais l'interaction entre le statut épisodique et sémantique du visage n'est pas significative. Entre 750 et 850 ms, l'ANOVA à trois facteurs sur les capteurs postérieurs ne révèle pas d'effet old/new significatif global ni d'interaction entre le facteur épisodique (old/new) et les autres facteurs d'intérêt (le statut sémantique du visage et la latéralité). De même, dans la dernière fenêtre temporelle entre 850 et 950 ms, aucun effet n'atteint la significativité sur les deux groupes de capteurs antérieur et postérieur dans les deux hémisphères.

Nous avons également réalisé des analyses supplémentaires sur des pavés d'électrodes choisis après l'examen de la topographie de la différence des champs magnétiques évoqués pour les items 'old' et 'new', pour les visages connus et inconnus, chez les patients MA. Nous avons ainsi choisi de mesurer une activité recouvrant les zones frontales entre 850 et 950 ms. Les résultats de l'ANOVA à trois facteurs sur cette activité montrent une interaction significative entre le facteur old/new et la latéralité hémisphérique [$F(1,10) = 6,3$; $p < .05$]. Bien que l'interaction triple entre le statut épisodique et sémantique des visages et la latéralité ne soit pas significative, cet effet semble être observé uniquement pour les visages connus : il y a pour ceux-ci une interaction entre le facteur épisodique (old/new) et la latéralité (gauche/droite) [$F(1,10) = 6,6$; $p < .05$], avec un effet old/new significatif au niveau des capteurs frontaux droits [$F(1,10) = 5,5$; $p < .05$] et n'atteignant pas la significativité au niveau de capteurs frontaux gauches [$F(1,10) = 3,4$; $p = .09$].

Une autre mesure additionnelle a été réalisée dans la dernière fenêtre dans le but de tester l'activité cérébrale occipitale visible sur la topographie de la différence relative à l'effet old/new pour les visages inconnus. Bien que l'interaction triple entre le statut épisodique et sémantique des visages et la latéralité ne soit pas significative, cette activité semble n'être observée que pour les visages inconnus pour lesquels l'interaction entre le statut épisodique du visage et la latéralité est significative [$F(1,10) = 4,8$; $p < .05$]. Ceci révèle un effet old/new significatif au niveau occipital gauche [$F(1,10) = 5,1$; $p < .05$] pour ces visages.

EPISODIC TASK- FAMOUS FACES

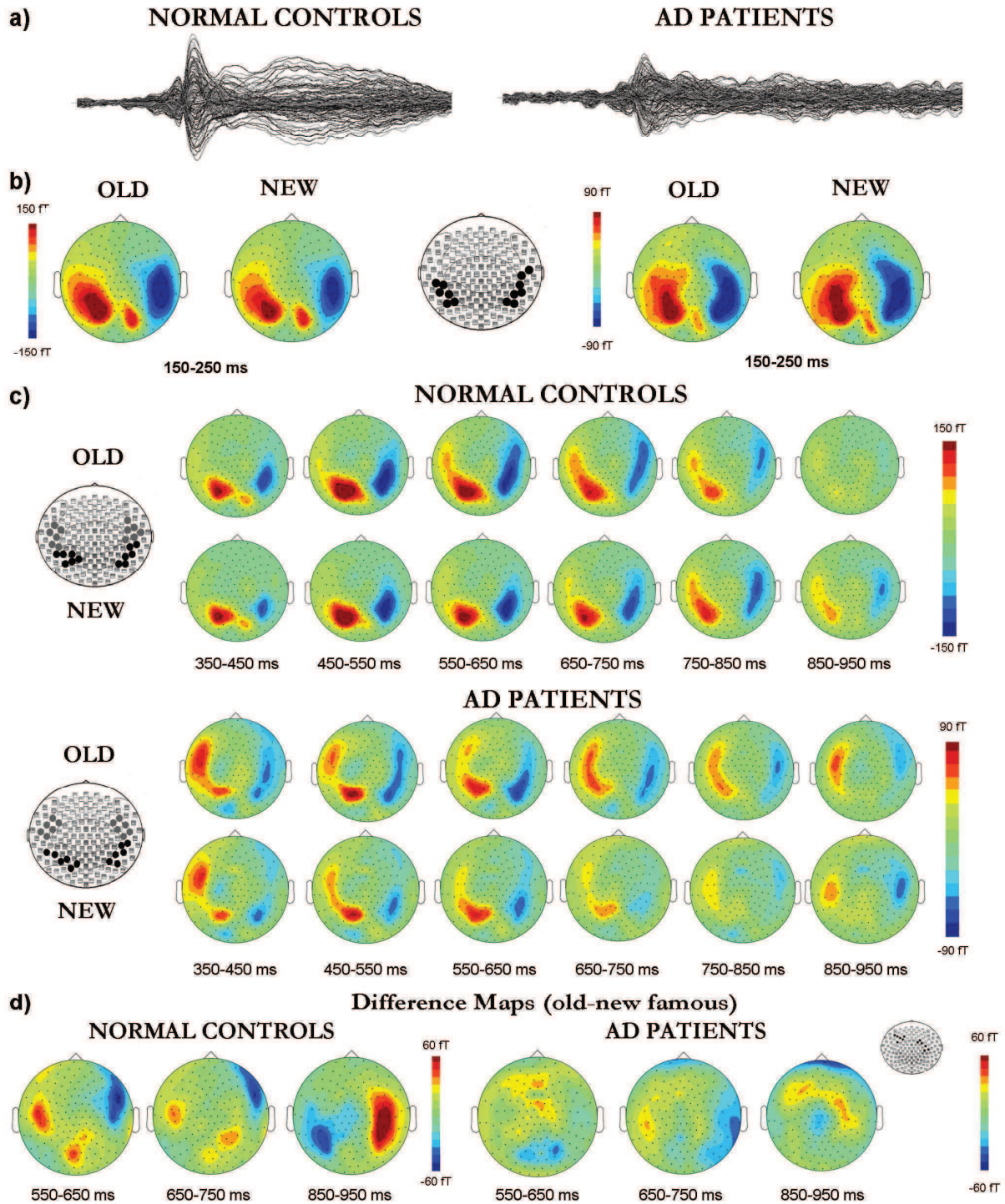


Figure 19 : Illustration de l'activité magnétique évoquée pendant la tâche de mémoire épisodique pour les visages connus : a) Activité moyenne enregistrée sur tous les capteurs représentés de façon superposée pour les sujets sains et les patients b) Topographie de la Grande Moyenne des activité enregistrées entre 150 et 250 ms (M170) pour les visages old et new connus c) Topographies de la grande moyenne pour les visages old et new connus dans chaque fenêtre temporelle entre 350 ms et 950 ms pour les sujets sains et les patients, d) Topographie de la différence entre les activités évoquées par les visages old connus et celles évoquées par les visages new connus chez les sujets sains et les patients.

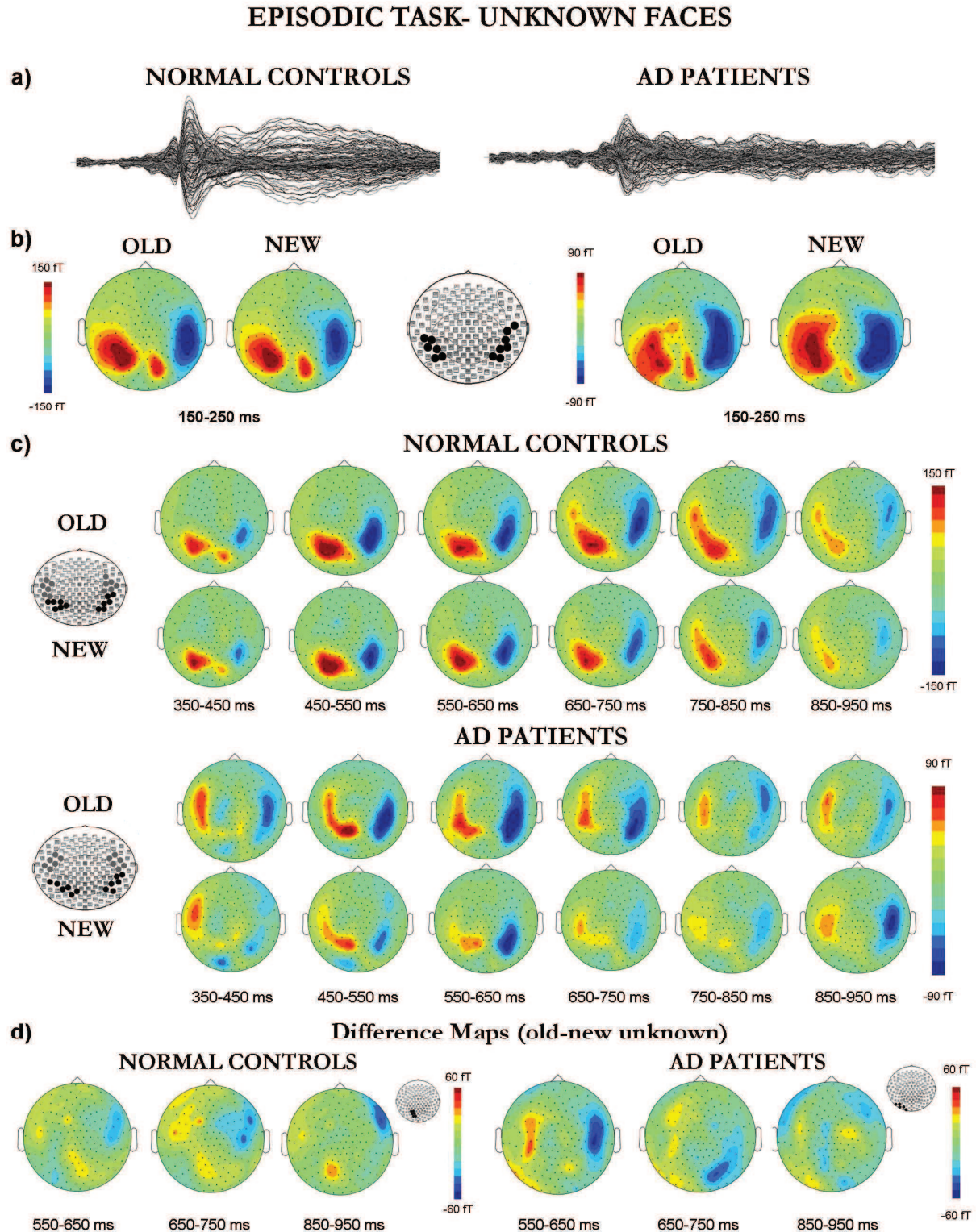


Figure 20 : Illustration de l'activité magnétique évoquée pendant la tâche de mémoire épisodique pour les visages inconnus : a) Activité moyenne enregistrée sur tous les capteurs représentés de façon superposée pour les sujets sains et les patients b) Topographie de la Grande Moyenne des activités enregistrées entre 150 et 250 ms (M170) pour les visages old et new inconnus c) Topographies de la grande moyenne pour les visages old et new inconnus dans chaque fenêtre temporelle entre 350 ms et 950 ms pour les sujets sains et les patients, d) Topographie de la différence entre les activités évoquées par les visages old inconnus et celles évoquées par les visages new inconnus chez les sujets sains et les patients.

1.4.5 Discussion

L'objectif principal de cette étude a été d'étudier la relation entre les systèmes de mémoire épisodique et sémantique chez un groupe des patients atteints de MA au stade léger et un groupe de sujets sains appariés en âge et niveau socio-culturel.

Le tableau neuropsychologique des patients atteints de MA au stade débutant est caractérisé par un déficit de mémoire épisodique au premier plan avec une relative préservation des capacités de récupération en mémoire sémantique. Toutefois des perturbations de la mémoire sémantique peuvent apparaître au premier stade de la maladie. La plupart des travaux réalisés avec les méthodes de la neuropsychologie classique et de la neuroimagerie se sont surtout intéressés au fonctionnement de ces deux systèmes de mémoire séparément. En revanche la question de leur relation reste encore débattue. Dans cette étude nous avons voulu caractériser la relation entre ces systèmes mnésiques chez les patients atteints de MA d'un point de vue neuropsychologique ainsi que neurophysiologique.

Différents travaux neuropsychologiques réalisés dans le cadre de la MA ont démontré que le fonctionnement de la mémoire épisodique serait dépendant du fonctionnement de la mémoire sémantique. Ainsi les performances des patients à un test de reconnaissances épisodique précédé d'une phase d'encodage de type sémantique seraient meilleures chez les patients ayant une mémoire sémantique relativement préservée (Dalla Barba, 1996,1998).

Les résultats comportementaux obtenus ici révèlent la présence d'une facilitation dans la reconnaissance des visages déjà vus par rapport aux visages nouveaux uniquement pour les visages célèbres. Au contraire, pour les visages inconnus, les patients étaient caractérisés par un nombre supérieur de réponses correctes pour les visages nouveaux par rapport aux visages déjà vus. De même le pourcentage de réponses correctes appartenant à la catégorie des visages déjà vus connus était significativement supérieur par rapport aux réponses concernant les visages déjà vus inconnus. Cet effet pourrait être le reflet de la facilitation dans la reconnaissance d'une information en mémoire épisodique avec une information sémantique associée (visage déjà vu célèbre) par rapport aux informations purement épisodiques. Cependant, l'analyse des mauvaises réponses révèle une altération de la relation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique chez les patients. En particulier, les patients démontrent un taux significativement supérieur de fausses reconnaissances pour les visages connus par rapport aux visages inconnus. Les visages connus nouveaux pourraient donc être reconnus à tort sur la base d'un sentiment de familiarité, dû au statut sémantique du visage.

Comme nous l'avons vu dans la partie théorique de cette thèse, les fausses reconnaissances seraient imputables à un déficit des processus conscients de récupération, qui empêche une bonne discrimination de la source d'acquisition de l'information. Ainsi les fausses reconnaissances seraient plus fréquentes pour les visages connus car les patients pourraient ne pas savoir discriminer entre un visage célèbre déjà vu dans la liste présenté préalablement et un visage célèbre déjà vu dans un autre contexte d'acquisition (ex. il y a quelques jours dans un film).

Les sujets sains démontrent le même pattern de résultats : ils présentent plus de réponses correctes pour les visages déjà vus par rapport aux nouveaux uniquement pour les visages connus, mais ne démontrent pas de différence significative entre le taux de bonnes réponses pour les visages déjà vus et les nouveaux inconnus. Les sujets sains démontrent également une facilitation dans la reconnaissance des visages déjà vus connus par rapport aux visages déjà vus inconnus. L'ensemble de ces résultats corroborent les résultats comportementaux présentés dans notre étude précédente (La Corte, Dalla Barba, Lemaréchal, Garnero, & George, 2012).

D'un point de vue neurophysiologique, les patients atteints de MA étaient caractérisés par une activité cérébrale enregistrée sur le scalp significativement moins ample par rapport aux sujets sains. Tout d'abord nous nous sommes intéressés à l'analyse des processus physiologiques liés au traitement perceptif des visages avec l'étude de la M170. Nos résultats démontrent la relative préservation de cette composante précoce chez les patients bien qu'elle soit moins ample par rapport aux sujets sains surtout dans la tâche de mémoire sémantique.

Ensuite nous avons comparé les champs magnétiques évoqués par les visages connus et les visages inconnus dans la tâche de mémoire sémantique réalisée (phase d'encodage). Chez les sujets sains les résultats démontrent une activité cérébrale plus importante au niveau des capteurs temporaux antérieurs liée à la catégorisation des visages connus par rapport aux visages inconnus entre 350 et 450 avec une latéralisation à droite puis entre 550 et 650 ms bilatéralement. Un effet tardif du statut sémantique des visages est en outre observé entre 850 et 950 ms. Il faut noter que ces effets sont en partie différents de ceux rapportés dans notre première étude, dans laquelle nous n'avons pas obtenus d'effets temporaux antérieurs. Ceci pourrait refléter une hétérogénéité des groupes de sujets enregistrés, mais également une relative hétérogénéité des stratégies de récupération d'informations en mémoire sémantique chez les sujets sains.

Les patients MA, quant à eux, sont caractérisés par une activité magnétique évoquée moins forte et moins soutenue par rapport aux sujets sains. De façon intéressante ils démontrent une

activité précoce entre 350 et 550 ms au niveau des capteurs temporaux antérieurs gauches, qui semble refléter une activité plus importante pour les visages inconnus par rapport aux visages connus. Ce pattern pourrait représenter un corrélat physiopathologique de la récupération de l'information sémantique en mémoire chez les patients atteints de MA au stade léger. Ces résultats sont en ligne avec les altérations des composantes électrophysiologiques liées à la mémoire sémantique mises en évidence dans les autres études (Olichney et al., 2006; Schwartz et al., 1996).

Dans la tâche de mémoire épisodique, nous avons investigué l'effet old/new pour les visages connus et pour les visages inconnus. Les résultats obtenus chez les sujets sains confirment les résultats de notre étude précédente, démontrant une dissociation entre l'activité cérébrale liée à la reconnaissance des visages inconnus au niveau pariéto-occipital gauche et la reconnaissance des visages célèbres liée à une activité plus étendue recouvrant les capteurs temporaux postérieurs et antérieurs avec une prédominance au niveau temporal droit.

D'une manière générale les patients atteints de MA démontrent une activité cérébrale précoce se déployant au niveau des capteurs plus antérieurs par rapport aux sujets sains dans le traitement des deux types de visages en mémoire épisodique. De plus, un effet old/new dans la dernière fenêtre temporelle (entre 850 et 950 ms) est observé pour les visages connus au niveau des capteurs frontaux chez les patients.

Cet effet old/new frontal pour les visages connus pourrait être lié à des processus de familiarité qui guideraient les patients atteints de MA dans la reconnaissance des visages connus. Les processus de familiarité seraient ainsi à la base des fausses reconnaissances produites pour les visages connus mais également à la base des bonnes réponses, qui ne seraient donc pas basées sur de véritables processus de récupération contextuelle de l'information (ex. « J'ai vu ce visage dans la liste présentée précédemment »). Il faut toutefois noter que l'effet old/new frontal lié à la familiarité est souvent observé dans des fenêtres plus précoces chez les sujets sains dans les paradigmes de reconnaissance classiques (Angel et al., 2010; Rugg & Curran, 2007). Etant donné le fait que nous avons réalisé nos analyses sur les bonnes réponses, cette activité pourrait également refléter des processus stratégiques mis en place par les patients pour reconnaître un visage connu. La mise en place de ces processus stratégiques permettrait d'éviter de reconnaître un visage connu à tort et donc de produire une fausse reconnaissance. Pour les visages inconnus, on observe un effet old/new au niveau occipital dans la dernière fenêtre temporelle (850-950 ms). Aucun effet old/new restreint aux régions occipitales du scalp n'a été décrit dans la littérature à notre connaissance. L'interprétation de cet effet reste donc ouverte mais nous suggérons que cet effet n'est

probablement pas lié aux processus de récupération mnésiques étant donné sa distribution très postérieure. Par ailleurs l'effet old/new pour les visages inconnus chez les patients atteints de MA était lié à une activation au niveau des capteurs temporaux antérieurs entre 550 et 650 ms alors qu'un effet old/new pour les visages connus est observé au niveau des mêmes capteurs entre 650 et 750 ms. Ces résultats pourraient être expliqués en termes de processus de compensation mis en place par les patients MA pour faire face à une mémoire épisodique déficitaire.

Au total, nos résultats démontrent une altération des processus sous-jacents à la récupération en mémoire sémantique relative aux visages. En particulier, nos résultats démontrent des patterns d'activité cérébrale liés à la récupération en mémoire épisodique, pour les visages connus et inconnus, différents des sujets sains, qui suggèrent la présence d'une réorganisation fonctionnelle des processus physiologiques, probablement liée à des processus de compensation dans la MA au stade léger.

L'originalité de notre étude réside dans le fait d'avoir mis en évidence des patterns physiopathologiques à l'aide de la MEG, qui pourraient être caractéristiques de la MA. La plupart des études réalisées en MEG ou en EEG ont en effet démontré l'absence d'effet chez les patients par rapport aux sujets sains. Ici nous démontrons qu'il existe des réorganisations fonctionnelles et non purement une absence d'effet au niveau électrophysiologique. Dans le futur, l'analyse en reconstruction de sources pourrait nous renseigner sur les régions cérébrales responsables de l'altération des processus physiologiques mesurés à la surface du scalp ainsi que sur les réseaux neuronaux responsables de la réorganisation fonctionnelle sous-jacente aux troubles de mémoire dans la MA.

Partie 2. Systèmes de mémoire et confabulation

Les études présentées dans cette partie ont été réalisées dans le cadre spécifique du projet HM-TC (hippocampus memory – temporal consciousness) qui a obtenu un financement de l'ANR (Agence Nationale de la Recherche). Ce projet est né de l'idée de Line Garnero, disparue prématurément en 2009, et Gianfranco Dalla Barba.

(voir Annexe III)

2.1 Résumé de l'Etude 3 : La confabulation dans la maladie d'Alzheimer et dans l'amnésie : aspects qualitatifs et proposition d'une nouvelle taxonomie

a) Contexte

La plupart des observations sur le plan clinique et expérimental ont montré que les confabulations contiennent des épisodes de vie réelle mal placés dans le temps et dans l'espace, ou bien des habitudes et des routines considérées par le patient comme épisodes personnels spécifiques. Nous appelons ce type de confabulation '*Habits Confabulations*'. Cette tendance n'est pas limitée à la récupération des informations du passé mais elle contamine également la capacité d'orientation dans le présent ainsi que la projection d'événements dans le futur personnel. Ainsi, si l'on demande à un confabulateur hospitalisé de dire ce qu'il a fait la veille, il va répondre selon les habitudes de sa vie quotidienne et il va dire, par exemple, qu'il est allé travailler et que le lendemain il ira travailler, faire des courses, etc. En accord avec ces observations la confabulation a été considérée comme un déficit de la Conscience Temporelle (i.e une forme spécifique de conscience, qui permet à l'individu d'être conscient de son passé ainsi que de son présent et de son futur) dans le cadre de la Memory Consciousness and Temporality Theory (MCTT) (Dalla Barba, 2002). Dans cette étude nous avons voulu quantifier la contribution des '*Habits Confabulations*' au syndrome confabulatoire caractéristique d'un groupe de patients amnésiques de différente étiologie et un groupe de patients atteints de la MA au stade léger. Nous proposons également une nouvelle taxonomie des confabulations basée sur l'analyse qualitative de leur contenu en mémoire épisodique et en mémoire sémantique.

b) Méthodologie

Nous avons réalisé une analyse quantitative et qualitative des confabulations produites par 8 patients atteints de syndrome amnésico-confabulatoire et 10 patients atteints de MA au stade léger. Les confabulations ont été recueillies à l'aide de la Batterie des confabulations (Dalla Barba, 1993) qui comprend 165 questions concernant les domaines de la mémoire épisodique et sémantique (voir annexe II). L'analyse quantitative a été réalisée sur la base des réponses correctes, des confabulations, des réponses 'je ne sais pas' et des réponses 'erreurs' à la batterie. L'analyse qualitative du contenu des confabulations nous a amené à définir 6

catégories de confabulations recouvrant l'expression de ce phénomène dans le domaine de la mémoire épisodique et sémantique.

c) Principaux résultats

Les résultats de l'analyse quantitative démontrent que la production des confabulations des patients atteints de MA était significativement inférieure à celle des patients amnésiques. En accord avec la MCTT la confabulation contamine de façon significative la récupération des informations du passé, l'orientation dans le présent et la projection dans le futur, soit les trois dimensions de la conscience temporelle dans les deux groupes de patients. L'analyse qualitative démontre que dans les deux groupes de patients la plupart des confabulations produites correspondent à la catégorie '*Habits Confabulations*'. A l'issue de l'analyse qualitative nous proposons une nouvelle taxonomie des confabulations basées sur leur contenu et leur expression dans les systèmes de mémoire épisodique et sémantique. Ainsi nous proposons une nouvelle taxonomie comprenant six types de confabulation : '*Habit Confabulations*', qui concernent des épisodes de vie personnelle considérés par le patient dans un contexte temporel spécifique, '*Misplacements*', vrai épisodes mal placé dans le temps et dans l'espace, '*Memory Fabrications*' souvenirs avec un contenu plausible mais sans aucun lien avec l'histoire du patient ou un événement public, '*Memory Confusions*', correspondant à des confusions entre des événements personnels ou d'événements publics ; '*Autoreferential Contaminations*' se révèlent quand le patient intègre un événement public à son histoire personnelle et les '*Semantically anomalous*', à contenu non plausible et fantastique.

d) Conclusions

Ces résultats démontrent, en accord avec le cadre théorique de la MCTT, que la confabulation consiste souvent en des habitudes et des routines, qui sont considérées par le patient dans un contexte temporel spécifique, indépendamment de la pathologie sous-jacente. Ce type de confabulation contamine les trois dimensions de la temporalité personnelle (présent, passé et futur personnel). De plus l'analyse qualitative démontre que la confabulation peut s'étendre aux domaines des connaissances impersonnelles, de type sémantique, mais qu'il s'agit dans la plupart des cas de confabulations à contenu cohérent. Ainsi, les confabulations sémantiquement inappropriées semblent être caractéristiques de l'amnésie.

2.2 Article 2 : La Corte V., Serra M., Attali E., Boissé M.F., Dalla Barba G.(2010)
“Confabulation in Alzheimer’s disease and amnesia: a qualitative account and a new taxonomy” *Journal of International Neuropsychological Society* 16 (6): 967-74

SYMPOSIUM

Confabulation in Alzheimer's disease and amnesia: A qualitative account and a new taxonomy

VALENTINA LA CORTE,^{1,2} MARA SERRA,³ EVE ATTALI,^{1,2} MARIE-FRANÇOISE BOISSÉ,⁴ AND GIANFRANCO DALLA BARBA^{1,2,3,4}

¹Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975, Université Pierre et Marie Curie-Paris, Paris, France

²Inserm, U975, Paris, France

³Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italy

⁴Service de Neurologie, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

(RECEIVED December 16, 2009; FINAL REVISION August 3, 2010; ACCEPTED August 3, 2010)

Abstract

Clinical and experimental observation have shown that patients who confabulate, especially but not exclusively when provoked by specific questions, retrieve personal habits, repeated events or over-learned information and mistake them for actually experienced, specific, unique events. Accordingly, the aim of this study is to characterize and quantify the relative contribution of this type of confabulation, which we refer to as Habits Confabulation (HC), to confabulations produced by 10 mild Alzheimer's disease (AD) patients and 8 confabulating amnesics (CA) of various etiologies. On the Confabulation Battery (Dalla Barba, 1993a, Dalla Barba & Decaix, 2009), a set of questions involving the retrieval of various kinds of semantic and episodic information, patients produced a total of 424 confabulation. HC accounted for 42% and 62% of confabulations in AD patients and CA, respectively. This result indicates that, regardless the clinical diagnosis, the brain pathology or their lesion's site, confabulation largely reflects the individuals' tendency to consider habits, routines, and over-learned information as unique episodes. These results are discussed in the framework of the Memory Consciousness and Temporality Theory (Dalla Barba, 2002). (*JINS*, 2010, 16, 967–974.)

Keywords: Confabulation, Memory, Consciousness, Time, Memory disorder, Episodic memory

INTRODUCTION

Confabulation, the production of statements or actions that are unintentionally incongruous to the subject's history, background, present and future situation (Dalla Barba, 1993a), is observed in several conditions affecting the nervous systems and can follow lesions located in several brain areas (see Schnider, 2008, for a review).

Since the early description of this phenomenon, clinicians and scientists have distinguished between two forms of confabulation. Bonhoeffer (1904) distinguished between *momentary confabulations* and *fantastic confabulations*. Momentary confabulations are typically produced in response to questions, are always plausible and have been considered to reflect a more or less intentional strategy to fill a gap in memory and to overcome embarrassment. Momentary confabulations

have also been called “out of embarrassment” confabulations (Verlegenheit Konfabulationen) (Bleuler, 1949), classic compensatory confabulations (Flament, 1957) or simply “confabulations” (Talland, 1961). By contrast, fantastic confabulations are much more context-free, unprovoked, implausible statements relating to unreal events and often favored by an euphoric mood.

More recently, Kopelman (1987), following Berlyne (1972) distinguished between *provoked* and *spontaneous* confabulations. According to Kopelman, provoked confabulation reflects a normal, plausible response to a faulty memory, whereas spontaneous confabulation reflects the production of incoherent memories and associations, resulting from the superimposition of frontal dysfunction on an organic amnesia. For example, patients with spontaneous confabulation may report as personal memories incoherent and implausible events such as having been visiting their parents or grandparents who had been dead for years. Kopelman's conceptual distinction between these two types of confabulation is certainly valuable because it underlines the qualitative difference between two extreme forms of confabulation, which

Correspondence and reprint requests to: Gianfranco Dalla Barba, INSERM U. 975, Pavillon Claude Bernard, Hôpital de la Salpêtrière, 47, bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France. Email: gianfranco.dallabarba@upmc.fr

may have different underlying mechanisms. In addition, in focusing on the modality of appearance, spontaneous *vs* provoked, it provided a clearly defined method for testing provoked confabulation. However, the line drawn between spontaneous and provoked confabulation often results in a quite difficult decision, because in some cases, spontaneous confabulations are plausible (Dalla Barba, 1993a) and provoked confabulation may be bizarre and implausible (Dalla Barba, 1993b).

Schnider (2008) extended Kopelman's classification and proposed to distinguish between four forms of confabulation: 1. *Intrusions* in memory tests, or alternatively, *provoked confabulation*; 2. *Momentary confabulations*, which describe false verbal statements in a discussion or other situation inciting a patient to make comments; 3. *Fantastic confabulation*, which have no basis in reality, are nonsensical and logically inconceivable; 4. *Behaviorally spontaneous confabulations* occurring in the context of severe amnesia and disorientation. With this term, Schnider indicates patients who not only produce verbal confabulations, but who also behave and act on their confabulations.

Following a different perspective, Dalla Barba (1993b) proposed that, regardless their modality of appearance (spontaneous *vs* provoked), confabulations can be distinguished according to the semantic quality of their content. Confabulation may be *semantically appropriate*, when, because of their internal semantic coherence, they are indistinguishable from true memories, unless one has access to personal information concerning the individual who confabulates. Or, they can be *semantically anomalous*, when, because of their internal semantic incoherence, they are recognizable as confabulations, although one does not know anything about the individual who confabulates. An example of semantically appropriate confabulation is: "Yesterday I went shopping" (Dalla Barba, 1993a). An example of semantically anomalous confabulation is: "Yesterday I won a running race and I was awarded with a piece of meat which was put on my right knee" (Dalla Barba, 1993b). They are both confabulations, but to recognize them as such, in the first case one needs to know that the day before the patient could not go shopping because he was hospitalized, whereas in the second case one does not need any external additional information. In fact, in this case, confabulation describes an event that not only the patient is unlikely to have experienced at that particular time, but which is unlikely that anybody would have or will ever experience.

Like many distinctions, those proposed for confabulation show advantages and limits. The advantage is that they provide a separation between phenomena that may reflect differing underlying cognitive and neural mechanisms. The limit is that they fail to classify several confabulations that are not appropriately captured by either of the distinctions' terms.

Clinical and experimental observation shows that confabulation often consists of personal habits which are considered by the patient as specific personal episodes. When asked what they did today or what they will be doing

tomorrow, confabulating patients may reply with well-established memories from the past, however irrelevant these memories may be to their present situation. This type of confabulation can be either provoked by specific questions or produced spontaneously (e.g., Dalla Barba, 1993a; Dalla Barba, Boissé, Bartolomeo, & Bachoud-Lévi, 1997; Dalla Barba, Cappelletti, Signorini, & Denes, 1997). These observations have been formalized in theoretical terms and experimentally supported by some authors. From a theoretical point of view, confabulation consisting of what we will refer to as Habits Confabulation (HC) seems to be compatible with accounts proposed, for example by Burgess and Shallice (Burgess & Shallice, 1996) and Moscovitch and co-workers (Gilboa, Alain, Stuss, Melo, & Moscovitch, 2006; Moscovitch & Melo, 1997). However, we have analyzed in detail elsewhere these accounts (Dalla Barba, 2000, 2001, 2002) showing that they contain theoretically unsolved problems, namely in attributing intentionality to unconscious processes. From the clinical and experimental domain, it is evident that confabulating patients rely on their habits to consciously remember their past and project their future. This has been well documented by several studies (Attali, De Anna, Dubois, & Dalla Barba, 2009; Burgess & McNeil, 1999; Dalla Barba, 1993a, 1993b; Dalla Barba, Cappelletti, et al., 1997; Metcalf, Langdon, & Coltheart, 2007). However, the quantitative contribution of the retrieval of HC in confabulators has never been directly studied.

Based on our previous theoretical and experimental work, our hypothesis predicts that this type of confabulation, HC, contributes more to confabulations than other types of confabulatory responses. Accordingly, the aim of this study is to characterize and quantify the relative contribution of HC to confabulations produced by confabulating amnesics of various etiologies and patients with mild Alzheimer's disease (AD). The rationale for comparing AD patients and confabulating amnesics (CA) was to test the prediction that even very different pathologies tend to produce the same patterns of confabulations. In other words, we expect that mild AD patients, who are known to be mild confabulators, produce less confabulations than CA patients, but, like CA patients, more confabulations of the HC type than other types of confabulation.

MATERIALS AND METHODS

Participants

A total of 28 participants entered the study. Ten patients with a clinical diagnosis of probable AD according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association, 1994) and the criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann, Drachman, Folstein, Katzman, Price & Stadlan, 1984) (6 female, mean age: 80.2 years, years of education: 10.4, all right-handed, mean MMSE score: 22.5), 8 confabulating amnesic (CA) patients of various

etiologies (see Table 1 for CA patients characteristics) and 10 aged normal controls (NC). All patients had a digit span ≥ 5 and were judged to be normal on bedside tests of oral expression and understanding of oral language. NC were either spouses of patients or other individuals who volunteered to participate in the research projects of our laboratory. All the participants gave their written informed consent. The study was conducted in accordance with the ethical standards laid down in the Declaration of Helsinki (2000).

Experimental Material

Confabulations were collected with the Confabulation Battery (CB) (Dalla Barba, 1993a; Dalla Barba & Decaix, 2009). The CB involves the retrieval of various kinds of information and consists of 165 questions, 15 for each of the following domains:

1. Personal Semantic Memory (age, date of birth, current address, number of children, etc.).
2. Episodic Memory. Episodic, autobiographical questions.
3. Orientation in Time and Place.
4. Linguistic Semantic Memory. Items 16 to 30 of the WAIS vocabulary subtest were selected for a word definition task.
5. Recent General Semantic Memory. Knowledge of facts and people, which have been repeatedly reported in the news during the last ten years. For example, "Who is Ben Laden?"
6. Contemporary General Semantic Memory. Knowledge of famous facts and famous people from 1940 to 1990. For example, "What happened in Paris in May 1968?"
7. Historical General Semantic Memory. Knowledge of famous facts and famous people before 1900. For example, "What happened in 1789?"
8. Semantic Plans. Knowledge of issues and events likely to happen in the next ten years. For example, "Can you tell me what you think will be the most important medical breakthrough likely to take place in the next 10 years?"
9. Episodic Plans. Personal events likely to happen in the future. For example, "What are you going to do tomorrow?"
10. "I don't know" Semantic. These were questions tapping semantic knowledge and constructed so as to receive the response "I don't know" from normal subjects. For example, "What did Marilyn Monroe's father do?"
11. "I don't know" Episodic. These questions tapped episodic memory and were constructed so as to receive the response "I don't know" by normal subjects. For example, "Do you remember what you did on March 13, 1985?"

Procedure

Questions from the 11 domains were presented to the participants in a semi-randomized order. Responses were scored as "correct", "wrong", "I don't know", and "confabulation". For episodic memory, responses were scored "correct" when they matched information obtained from the patient's relatives. Correct responses were self-evident for semantic memory questions. For "I don't know" questions, both Semantic and Episodic, an "I don't know" response was scored as correct. Because there is no sufficiently acceptable external criterion capable of defining confabulation, for its detection an arbitrary decision necessarily had to be made. To distinguish between a wrong response and a confabulation, a clear-cut decision was adopted only for answers to questions probing orientation in time. In this case, the most strict criterion was chosen: answers to questions regarding the current year, season, month, day of the month, day of the week, and hour of the day were judged to be confabulations only if erring for more than 5 years, 1 season, 2 months, 10 days, 3 days, or 4 hours, respectively. Answers to the other questions of the CB

Table 1. CA patients' characteristics

Patient	Age (years)	Site of lesion	Diagnosis	Digit span	Free and cued selective reminding test (total recall /48)
G.L.	60	Bitemporal	Korsakoff's syndrome	5	15
M.C. ³	52	Diffuse cortical atrophy	Multiple sclerosis + alcoholism	5	46
P.D.	73	Frontal	AACoA	6	35
A.B.	51	Diffuse cortical atrophy	Alcoholism	5	23
D.O.	48	No detectable lesion at MRI	Korsakoff's syndrome	7	17
P.S.	48	No detectable lesion at MRI	APCoA	5	11
V.Q.	78	Corpus callosum	Lymphoma	5	4
V.V.	43	Cerebellar angioma, frontal atrophy	Heart arrest/anoxia	5	10

Note. AACoA = aneurysm of the anterior communicating artery; MRI = magnetic resonance imaging; APCoA = aneurysm of the posterior communicating artery.

³ MC was clinically amnesic, although his performance on the Free and Cued Selective Reminding Test was normal. His memory and cognitive performance was actually fluctuating, but the confabulatory syndrome was consistent.

were independently rated as “correct”, “wrong”, and “confabulation” by four different raters, and inter-rater reliability was 100%. Minor distortions were considered errors, whereas major discrepancies between the expected and the given answer were considered confabulations, regardless of their content. In other words, generic responses and errors were not coded as confabulation if they did not show major discrepancies with the expected response. It must be emphasized that the decision as to whether an answer was wrong or confabulatory was never puzzling, although it may have been made on an arbitrary or subjective basis. As far as questions concerning personal and semantic plans are concerned, it might be argued that any possible answer is a confabulation, because, by definition, the future is only “probable” and there is in principle no “correct” answer to questions about the future. Yet, answers concerning the future can be definitely confabulatory when they show a marked discrepancy or a real contradiction with what a predicted future event might be, in view of the present situation. For example, although he was hospitalized and despite the fact that there was not any television in the ward, to the question “What are you going to do to night?”, one patient answered “I’ll have dinner with my wife and then watch the news on the television”.

All patients confabulated also spontaneously in their daily life and some of them acted on their confabulations. However, their spontaneous confabulations were not analyzed here [but see (Dalla Barba, & Boissé, 2010) for the analysis of CA’s confabulations].

Three different, independent raters classified confabulations according to the following criteria:

1. **Habits:** these are confabulations consisting of personal habits, which are considered by the patient as specific personal episodes.
2. **Misplacements:** these are confabulations consisting of true episodes and facts misplaced in time and place.

3. **Memory Fabrications:** these are plausible memories, semantic or episodic, without any recognizable link with personal or public events.
4. **Memory Confusions:** these are confusions with other personal or public events related to the target memory or confusion between family members.
5. **Autoreferential Contaminations** occur when patients, questioned about public or historical events, refer to the event in a personal context.
6. **Semantically Anomalous** are those confabulations with an extremely bizarre and semantically anomalous content.

Statistical analyses were conducted on the mean percentage of correct responses and confabulations on the CB. Further analyses were conducted on the types of confabulations, as classified according to the criteria described above.

RESULTS

Participants’ performance in the CB is reported in Figure 1. The percentage of correct responses was entered in a two-way analysis of variance (ANOVA) with group (AD, CA, and NC) as between-subjects factor and type of question (the CB’s 11 types of question) as repeated measures factor. Results indicated a main effect for group [$F(2,25) = 76.8$; $p < .001$] and for type of question [$F(10,250) = 15.5$; $p < .001$]. Post hoc analysis (Scheffe’s F corrected for multiple non-independent comparisons) revealed that NC produced significantly more correct responses than CA patients for all types of questions (all $p < .01$). Compared with AD patients, NC produced significantly more correct responses for all types of questions (all $p < .01$), except for linguistic semantic memory and historical general semantic memory. AD patients produced significantly more correct responses than CA patients for all types of questions (all $p < .05$),

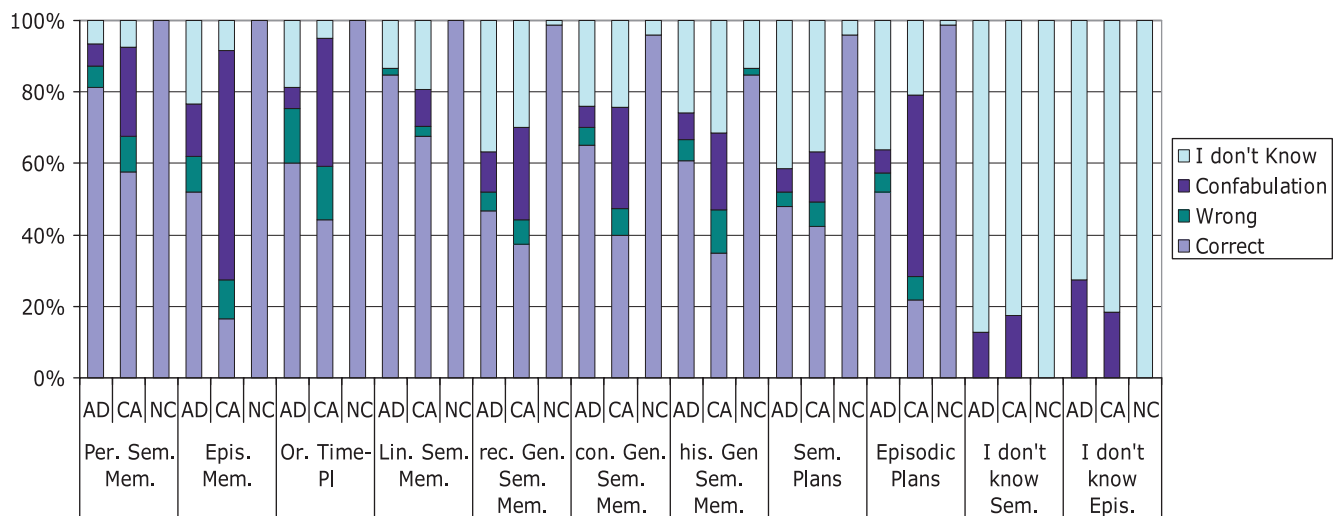


Fig. 1. Participants’ performance in the Confabulation Battery. The subdivision within each bar indicate what proportion of responses were classified as correct, confabulation, wrong and “I don’t know”, for each type of responses in Alzheimer’s disease patients (AD), confabulating amnesics patients (CA), and normal controls (NC).

except for linguistic semantic memory, recent general semantic memory, historical general semantic memory and semantic plans.

A significant interaction was observed for group by type of question [$F(20,250) = 4.7; p < .001$].

NC produced significantly fewer correct responses for historical general semantic memory questions than for all other types of questions (all $p < .05$). AD patients produced significantly more correct responses for personal semantic memory and linguistic semantic memory than for all other types of questions (all $p < .05$). They also produced significantly fewer correct responses for episodic memory and recent general semantic memory than for contemporary general semantic memory (both $p < .05$). CA patients produced significantly more correct responses for personal semantic memory than for episodic memory, recent general semantic memory, contemporary general semantic memory, and episodic plans (all $p < .05$). They also produced fewer correct responses for episodic memory than for orientation in time and space and linguistic semantic memory (both $p < .05$). and for episodic plans than orientation in time and place and linguistic semantic memory (both $p < .05$).

The percentage of confabulations was entered in a two way ANOVA with group (AD vs. CA) as between-subjects factor and type of question (the CB's 11 types of question) as repeated measures factor. Results indicated a main effect for group [$F(1,16) = 35.4; p < .01$] and for type of question [$F(10,160) = 7.5; p < .001$]. Post hoc analysis (Scheffe's F corrected for multiple non-independent comparisons) revealed that CA patients confabulated significantly more than AD patients for all types of questions (all $p < .05$), except for semantic plans and "I don't know" questions, both semantic and episodic.

A significant interaction was observed for group by type of question [$F(10,160) = 6.5; p < .01$].

AD patients confabulated significantly more only in episodic memory compared with personal semantic memory ($p < .05$), whereas CA patients confabulated significantly more in episodic memory and episodic plans than in any other condition (all $p < .01$).

Types of Confabulations

Overall, AD patients and CA produced 146 and 278 confabulations, respectively. The mean percentage of each type of confabulation for each group of patients is reported in Figure 2.

Both patients' groups produced more HC confabulations than of any other type. HC accounted for 41% and 32% of confabulation in AD patients and CA, respectively. An example of HC confabulation is provided by patient PD. To the question "How did you spend last Christmas?" PD answered "Last Christmas? During the day we prepared... we opened oysters, we ate prawns, shrimps, turkey, chestnuts, some French fries, salad, cheese, fruits, a little 'bûchette'. We gave the presents to the children, we participated in the games... we had to do something. We played dominos". This example shows that PD, when confabulating, recalls a "general"

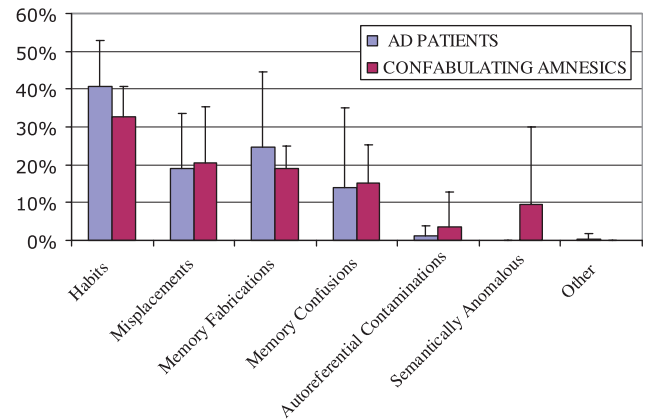


Fig. 2. Mean percentage of different confabulation types in Alzheimer's disease (AD) and confabulating amnesics patients (CA) patients.

Christmas as a specific one. Instead of recalling what she did specifically during the previous Christmas, she recalls what she has probably done on many Christmas days throughout her life.

Misplacements confabulations accounted for 19% and 20% of confabulation in AD patients and CA, respectively. An example of this type of confabulation is the following: to the question "What happened in Nuremberg?" patient PD answered "There was a criminal trial against the Nazis, 4 years ago." In this case, a true episode and a correct memory are misplaced in time.

Memory Fabrications accounted for 24% and 18% of AD's and CA's confabulations, respectively, and Memory Confusions accounted for 14% and 15% of AD's and CA's confabulations, respectively. Autoreferential Contaminations and Semantically Anomalous confabulations were less than 10% in both patients' groups, with the exception of one CA patient, who produced 25 Semantically Anomalous confabulations of a total of 42 confabulations.

The percentage of the different types of confabulations was entered in a two-way ANOVA with group (AD vs. CA) as between-subjects factor and type of confabulation as repeated measures. Results indicated a main effect for type of confabulation [$F(6,96) = 1; p < .001$], but no significant main effect for group. Moreover results indicate no group by type of confabulation significant interaction.

Both patients' groups produced significantly more confabulations of the HC type than of any other type (all $p < .01$).

DISCUSSION

In this study, we described the performance of a group of mild AD patients and a group of CA on the CB, a set of questions involving the retrieval of various kinds of semantic and episodic information. The aim of the study was to quantify and qualify confabulations in our patients. In particular, based on previous clinical and experimental observation, we predicted that HC would contribute to confabulations more than other types of confabulatory responses.

Consistent with our prediction, the main finding of this study demonstrates that the most frequently our patients' confabulations consisted of HC. Other types of confabulations were also present, but contributed much less than HC to the total number of confabulatory responses. Interestingly, both patients' groups showed the same pattern of confabulations. AD patients confabulated significantly less than CA patients and can be considered "mild" confabulators. However, the relative contribution of the different types of confabulations was the same in AD and CA, with the exception of Semantically Anomalous confabulations that were present only in CA. Semantically Anomalous confabulations in our present classification are sometimes described in the literature as "fantastic", "bizarre", or "implausible" (Baddeley & Wilson, 1986; Berlyne, 1972; Stuss, Alexander, Lieberman, & Levine, 1978; Weinstein & Lyerly, 1968) and are often considered to belong to the "spontaneous" domain of the provoked/spontaneous dichotomy (Kopelman, 1987). Our present results show that this type of confabulation is quite infrequent (only 31/424 in this study) and that it can be provoked by specific questions.

The great majority of confabulations in this study fall into four categories, HC, Misplacements Confabulations, Memory Fabrications, and Memory Confusions. These types of confabulations clearly differ in their type of content, which consists of habits, repeated memories in HC, of temporo-spatial misplacements of true episodes, of episodes that never happened to the subject, or in confusions between true episodes or people in the other types of confabulation. These differences may reflect the involvement and disruption of different cognitive processes and possibly different underlying neural substrates. However, these confabulations also show commonalities in that they all show a plausible content. In other words, a hypothetical observer faced to these types of confabulations, could never recognize them as such, unless he or she is aware of the personal history, background, and present situation of the individual who produces them.

In this study, we based our analysis on the confabulation's content. This led us to identify six major types of confabulations, with one, HC, by far more frequent than the other types. Five of the six types we identified are plausible and semantically appropriate, and one is semantically anomalous. The results of this analysis expand the distinction between semantically appropriate and semantically anomalous confabulations (Dalla Barba, 1993a) indicating that within semantically appropriate confabulations further subtypes can be identified.

The taxonomy we propose here is not necessarily alternative to the spontaneous/provoked distinction, which, at a general level of description, remains useful in identifying two entities that can be considered the two extremities of an otherwise rich spectrum of phenomena.

The relationship between the classification we propose here and that proposed by Schnider (2008) seems more problematic. In fact, if Semantically Anomalous confabulations in our classification may correspond to Schnider's fantastic confabulations, the other types of confabulations we described are hardly captured by Schnider's classification.

However, in our understanding, Schnider's classification is meant to be more clinical than content based. In other words, it is aimed at identifying different types of confabulators rather than different types of confabulations. Then, if this is the case, our classification can be applied to each subtype of confabulator described in Schnider's. Yet, there is still a problem with this type of account. In our study patients with different pathologies and different types and sites of lesion showed, with little variance, the same pattern of confabulation. In particular, regardless their clinical diagnosis, their brain pathology or their lesion's site, all patients produced by far more HC than other types of confabulations. This, which is actually the main result of our study, indicates that, regardless the underlying pathology, confabulation largely reflects the individual's tendency to consider habits, routines and over-learned information as unique episodes. And this tendency is not limited to the retrieval of past information but also involves the planning of the future. In fact, based on personal habits, patients who are hospitalized may confabulate in planning their personal future by saying, for example, that the following day they will go to work. This shows that confabulation is not a "pure" memory disorder, but rather a pathological condition that involves the individual's temporality, or, in our terminology, Temporal Consciousness (TC), that is, being conscious of one's own past, present, and future (Dalla Barba, 1999, 2000, 2001, 2002, 2009; Dalla Barba & Boissé, 2010; Dalla Barba, Cappelletti, et al., 1997).

According to the Memory, Consciousness, and Temporality Theory (MCTT) (Dalla Barba, 2002), in confabulating patients TC is still there, as in normal subjects. In other words, their faculty of mental time travel (Suddendorf & Corballis, 2007) is preserved. At difference with non-confabulating amnesics who do not have TC and are lost in a permanent instantaneous present, confabulating patients can still remember their past, they are present to a world, and can project themselves into a personal future. The difference between non-confabulating amnesics and confabulating amnesics is not in their amnesic status, because they both have severely impaired memory, but in the expression of this status. In non-confabulating amnesic, memory impairment is characterized by "negative" symptoms, loss of TC, that is, their complete inability to remember their past, be oriented in their present world and project their personal future. In contrast, in confabulating amnesics, memory impairment is characterized by "positive" symptoms, preserved TC, that is, their preserved ability to remember their past, be oriented in their present world and project their personal future. However, in doing this, these patients make errors, sometimes frankly bizarre errors. Actually what is happening in these patients is that TC is still there but is not interacting with less stable patterns of modification of the brain, because these modifications are abolished or inaccessible¹. Most

¹ Less stable patterns of modification of the brain correspond to what sometimes is referred to as "episodic memory traces". However, we have criticized elsewhere (Dalla Barba, 2002) the very concept of memory trace, showing that it is based on a paradox.

frequently the result of this condition is that personal habits and routines are considered in a personal temporal framework. When asked what they have done the previous day or what they are going to do the following day, confabulating patients typically answer with memories and plans that they usually have in their daily life. Although admitted to the hospital, they will say, for example, that the previous day they went out shopping and that the following day they will be visiting some friends, acts that presumably were part of their routine life. According to the MCTT, in this condition TC interacts with more stable patterns of modification of the brain² and addresses routines and repeated events as unique past event (Figure 3).

The condition we have sketched here (but see Dalla Barba, 2002, 2009; Dalla Barba & Boissé, 2010 for more detailed descriptions) accounts for what we indicated with HC confabulations.

Suddendorf and Corballis (2007) suggested that TC (mental time travel in their terminology) has an adaptive advantage and contributes to future survival because it allows to

shape future events and to develop anticipatory behavior. However, the preservation of TC is not itself an adaptive advantage, because it may lead to inappropriate anticipatory behavior when it interacts with inappropriate information. Indeed this is what happens in confabulating patients, who, even more than non-confabulating amnesics, are exposed to the risk inappropriate behavior.

To conclude, the qualitative account and the taxonomy of confabulations we propose here fits the MCTT, but it is not incompatible with other theories, which consider the construction of a coherent notion of subjective time a crucial step to understand the more evolved aspects of human memory. The MCTT shares similarities with Tulving's notion of autonegic consciousness (Tulving, 1985), with the concept of mental time travel (Suddendorf & Corballis, 2007) and with Schnider's theory of extinction as a necessary component to adapt to ongoing reality and to anticipate future events. Future research should focus on cognitive and biological mechanisms that enable individuals to have and adapt their subjective time to past, present, and future reality.

ACKNOWLEDGMENTS

There are no conflicts of interest and no source of financial support. The information in this manuscript and the manuscript itself has never been published either electronically or in print.

REFERENCES

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Attali, E., De Anna, F., Dubois, B., & Dalla Barba, G. (2009). Confabulation in Alzheimer's disease: Poor encoding and retrieval of over-learned information. *Brain*, *132*, 204–212.

Baddeley, A., & Wilson, B. (1986). Amnesia, autobiographical memory and confabulation. In D.C. Rubin (Ed.), *Autobiographical memory* (pp. 225–252). Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Berlyne, N. (1972). Confabulation. *British Journal of Psychiatry*, *120*, 31–39.

Bleuler, E. (1949). *Lehrbuch der psychiatrie*. Berlin: Springer Verlag.

Bonhoeffer, K. (1904). Der korsakowsche symptomkomplex in seinen beziehungen zu den verschiedenen krankheitsformen. *Allgemeine Zeitung Psychiatrie*, *61*, 744–752.

Burgess, P.W., & McNeil, J.E. (1999). Content-specific confabulation. *Cortex*, *35*, 163–182.

Burgess, P.W., & Shallice, T. (1996). Confabulation and the control of recollection. *Memory*, *4*, 359–411.

Dalla Barba, G. (1993a). Confabulation: Knowledge and recollective experience. *Cognitive Neuropsychology*, *10*, 1–20.

Dalla Barba, G. (1993b). Different patterns of confabulation. *Cortex*, *29*, 567–581.

Dalla Barba, G. (1999). Confabulation and temporality. In H. Markowitsch & L.-G. Nilsson (Eds.), *Cognitive neuroscience of memory* (pp. 163–191). Göttingen: Hogrefe and Huber.

Dalla Barba, G. (2000). Memory, consciousness and temporality: What is retrieved and who exactly is controlling the retrieval? In E. Tulving (Ed.), *Memory and consciousness and the brain: The Tallin conference* (pp. 138–155). Philadelphia: Psychology Press.

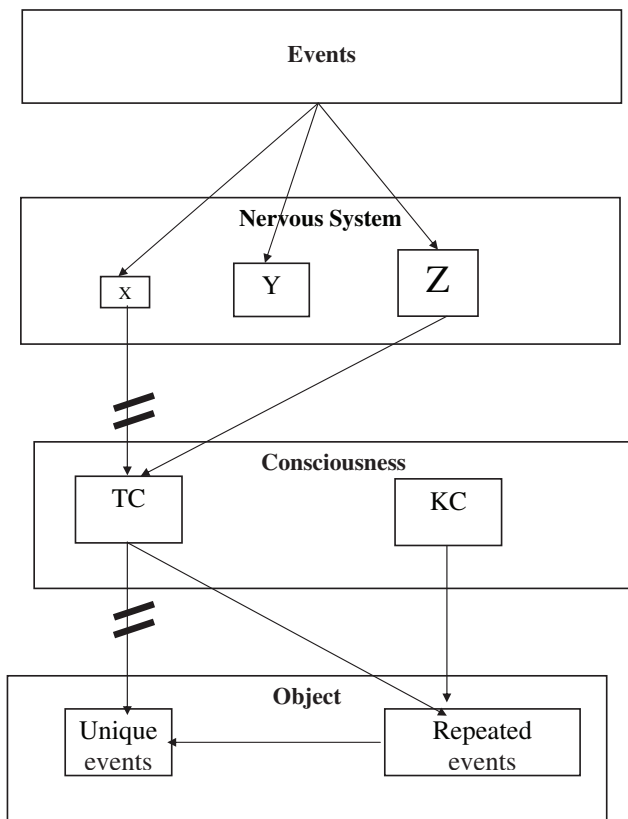


Fig. 3. Confabulation according to the Memory, Consciousness, and Temporality Theory (Dalla Barba, 2002). NS = nervous system; X, Y, Z = less stable (X), more stable (Z) patterns of modification of the nervous system; TC = temporal consciousness; KC = knowing consciousness. Arrows indicate the succession order of phenomena from events to consciousness in normal and confabulating memory.

² More stable patterns of modification of the brain correspond to what sometimes is referred to as "semantic memory traces".

- Dalla Barba, G. (2001). Beyond the memory trace paradox and the fallacy of the *homunculus*: A hypothesis concerning the relation between memory, consciousness and temporality. *Journal of Consciousness Studies*, 8, 51–78.
- Dalla Barba, G. (2002). *Memory, consciousness and temporality*. Boston: Kluwer Academic Publishers.
- Dalla Barba, G. (2009). Temporal consciousness and confabulation: Escape from unconscious explanatory idols. In W. Hirstein (Ed.), *Confabulation - Views from neuroscience, psychiatry, psychology and philosophy*. Oxford: Oxford University Press.
- Dalla Barba, G., & Boissé, M.-F. (2010). Temporal consciousness and confabulation. Is the medial temporal lobe 'temporal'? *Cognitive Neuropsychiatry*, 15, 95–117.
- Dalla Barba, G., Boissé, M.-F., Bartolomeo, P., & Bachoud-Lévi, A.-C. (1997). Confabulation following rupture of posterior communicating artery. *Cortex*, 33, 563–570.
- Dalla Barba, G., Cappelletti, Y.J., Signorini, M., & Denes, G. (1997). Confabulation: Remembering “another” past, planning “another” future. *Neurocase*, 3, 425–436.
- Dalla Barba, G., & Decaix, C. (2009). “Do you remember what you did on March 13 1985?” A case study of confabulatory hypernesia. *Cortex*, 45, 566–574.
- Flament, J. (1957). La fabulation dans le syndrome de korsakoff d'étiologie traumatique. Considérations cliniques, psychopathologiques et neuropathologiques à propos d'une observation de fabulation à caractère mythopathique. *Acta Neurologica Belgica*, 57, 119–161.
- Gilboa, A., Alain, C., Stuss, D.T., Melo, B., & Moscovitch, M. (2006). Mechanism of spontaneous confabulations: A strategic retrieval account. *Brain*, 129, 1319–1414.
- Kopelman, M.D. (1987). Two types of confabulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 50, 1482–1487.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939–944.
- Metcalfe, K., Langdon, R., & Coltheart, M. (2007). Models of confabulation: A critical review and a new framework. *Cognitive Neuropsychology*, 24, 23–47.
- Moscovitch, M., & Melo, B. (1997). Strategic retrieval and the frontal lobes: Evidence from confabulation and amnesia. *Neuropsychologia*, 35, 1017–1034.
- Schnider, A. (2008). *The confabulating mind: How the brain creates reality*. New York: Oxford University Press.
- Stuss, D.T., Alexander, M.P., Lieberman, A., & Levine, H. (1978). An extraordinary form of confabulation. *Neurology*, 28, 1166–1172.
- Suddendorf, T., & Corballis, M.C. (2007). The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans? *Behavioral and Brain Sciences*, 30, 299–351.
- Talland, G.A. (1961). Confabulation in the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 132, 361–381.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology*, 26, 1–12.
- Weinstein, E., & Lyerly, O. (1968). Confabulation following brain injury. *Archives of General Psychiatry*, 18, 348–354.

2.3 Résumé de l'Etude 4 : Dysfonctionnement sélectif de la Conscience Temporelle et préservation de la Conscience du Savoir dans la confabulation : une étude de cas

a) Contexte

En accord avec l'hypothèse de la récupération stratégique, la confabulation serait le reflet du dysfonctionnement des processus stratégiques impliqués dans le contrôle de l'information récupérée en mémoire. De ce fait la confabulation peut être observée pour chaque type d'information nécessitant une récupération de type stratégique. Ainsi, la confabulation peut contaminer le rappel en mémoire épisodique et en mémoire sémantique. Cependant, différents travaux ont montré que la confabulation peut être sélective au système de mémoire épisodique vis-à-vis d'une mémoire sémantique relativement préservée, en accord avec l'hypothèse de l'organisation hiérarchique des systèmes de mémoire. Le caractère sélectif de la confabulation n'a pas seulement été observé dans la récupération des souvenirs du passé personnel en mémoire épisodique mais aussi dans la capacité d'orientation dans le présent ainsi que dans la projection dans un futur personnel (Dalla Barba, 1997). Dans ce contexte la sélectivité concerne les trois dimensions de la Conscience Temporelle (CT). Le dysfonctionnement sélectif de la CT est souvent accompagné d'une Conscience du Savoir (CS) préservée (i.e la capacité de récupérer des informations en mémoire sémantique ainsi que de prévoir des événements de type sémantique dans un futur impersonnel).

b) Méthodologie

Nous décrivons ici le cas d'un patient (TA) atteint d'un syndrome amnésico-confabulatoire massif et sélectif aux trois dimensions de la conscience temporelle. Nous avons évalué les confabulations produites avec la Batterie des confabulations (Dalla Barba, 1993) qui comprend une série de questions évaluant les domaines de la CT ainsi que la CS.

c) Résultats principaux

Ce patient démontre une dissociation très claire des deux types de conscience, la conscience temporelle et la conscience du savoir. Il démontre un syndrome amnésique sévère restreint à la mémoire épisodique vis-à-vis d'une mémoire sémantique préservée. La sélectivité de la confabulation s'étend aux domaines de conscience démontrant la présence des confabulations

dans les trois dimensions de la conscience temporelle, en revanche la conscience du savoir se révèle préservée. Ainsi les capacités du patient à récupérer des informations de type sémantique et à prévoir des événements dans un futur impersonnel sont intactes. Ce patient est caractérisé par des lésions au niveau temporel interne, en particulier de l'hippocampe et du gyrus parahippocampique droits ainsi que d'importantes lésions au niveau sous-cortical en particulier au niveau de la tête du noyau caudé et du putamen.

d) Conclusions

Le patient TA démontre que la confabulation peut être expliquée par un dysfonctionnement de la conscience temporelle, qui peut être sélectif. L'ensemble de ces observations suggère que la confabulation ne peut pas être expliquée seulement comme un déficit de contrôle stratégique de récupération de l'information : dans ce cas on devrait observer ce phénomène pour des informations épisodiques et sémantiques, personnelles ou impersonnelles. L'ensemble de ces observations démontre que la sélectivité de la confabulation respecte l'architecture des systèmes mnésiques. Nous suggérons donc de considérer ce phénomène complexe dans le cadre d'un dysfonctionnement de la conscience.

2.4 Article 3 : La Corte V., George N., Pradat-Diehl P., Dalla Barba G.(2011) ‘Distorted Temporal Consciousness and preserved Knowing Consciousness in confabulation : a case study’ *Behavioural Neurology* (24) : 1-9

Distorted Temporal Consciousness and preserved Knowing Consciousness in confabulation: A case study

Valentina La Corte^{a,b,c,*}, Nathalie George^{a,b,c}, Pascale Pradat-Diehl^{a,b,c,d} and Gianfranco Dalla Barba^{a,b,c,e,f}

^aUniversité Pierre et Marie Curie-Paris6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975, Paris, France

^bInserm, U975, Paris, France

^cCnrs, UMR 7225, Paris, France

^dAP-HP, Hôpital de La Pitié-Salpêtrière, Service de médecine physique et de réadaptation, Paris, France

^eAP-HP, Hôpital Henri Mondor, Service de Neurologie, Créteil, France

^fDipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Trieste, Italy

Abstract. In this study we describe a patient, TA, who developed a chronic amnesic-confabulatory syndrome, following rupture of a right internal carotid siphon aneurysm.

Our aim was to elucidate as fully as possible the nature of TA's impairment and to test the hypothesis of confabulation as reflecting a dysfunction of Temporal Consciousness, i.e. to become aware of something as part of a personal past, present or future.

TA's confabulations were present in answers to questions tapping Temporal Consciousness, i.e. autobiographical episodic memory, orientation in time and place, and foresight of personal future. In contrast, confabulations were not observed in answers to questions tapping Knowing Consciousness, i.e. to become aware of something as a meaning or as an element of impersonal knowledge. In fact, he had normal access to semantic knowledge, including foresight of impersonal future. TA's brain MRI showed lesions involving the right hippocampus, parahippocampal gyrus, fornix, mammillary bodies, and thalamus. Moreover TA showed sub-cortical lesions involving the caudate and putamen nuclei bilaterally, a lesion site not commonly described in amnesic-confabulatory syndrome. We suggest that this pattern of results is better accounted for within the framework of the Memory, Consciousness and Temporality Theory and reflects a specific distortion of Temporal Consciousness.

1. Introduction

Confabulation is a symptom, observable in amnesic patients who are unaware of their memory deficit. It consists of actions and verbal statements that are unintentionally incongruous to the patient's history, background, present and future situation [4].

This rather infrequent disorder is classically described in Korsakoff's syndrome [2,9,34], but also in

patients suffering from ruptured aneurysms of the anterior communicating artery, subarachnoid haemorrhage or encephalitis [21,33], head injury [1,5], Binswanger's encephalopathy [4], Alzheimer's disease [17] and aphasia [27]. Confabulating patients recall episodes and facts which never took place or that took place in a completely different context, but are experienced as real memories.

Several authors have distinguished between different forms of confabulation. Bonhoeffer [2] distinguished between *momentary confabulations* and *fantastic confabulations*. Momentary confabulations are typically produced in response to questions, are always plausible and have been considered to reflect a more or less intentional strategy to fill a gap in memory and to overcome

* Address for correspondence: Valentina La Corte, INSERM U. 975, Batiuient Ien, Piece 3002 Hôpital de la Salpêtrière, 47, bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France. Tel.: +33 1 57 27 41 48; Fax: +33 1 57 27 41 90; E-mail: valentina.la.corte@etu.upmc.fr.

embarrassment. By contrast, fantastic confabulations are much more context-free, unprovoked, implausible statements relating to unreal events and often favoured by an euphoric mood.

More recently, Kopelman [19] distinguished between *provoked* and *spontaneous* confabulations. According to Kopelman, provoked confabulation reflects a normal, plausible response to a faulty memory, whereas spontaneous confabulation reflects the production of incoherent memories and associations, resulting from the superimposition of frontal dysfunction on an organic amnesia.

Schnider [29] extended Kopelman's classification and proposed to distinguish between four forms of confabulation: 1. *Intrusions* in memory tests, or alternatively, *provoked confabulation*; 2. *Momentary confabulations*, which describe false verbal statements in a discussion or other situation inciting a patient to make comments; 3. *Fantastic confabulation*, which have no basis in reality, are nonsensical and logically inconceivable; 4. *Behaviourally spontaneous confabulations* occurring in the context of severe amnesia and disorientation. With this term, Schnider indicates patients who not only produce verbal confabulations, but who also behave and act on their confabulations.

Following a different perspective, Dalla Barba [4] proposed that, regardless their modality of appearance (spontaneous vs provoked), confabulations can be distinguished according to the semantic quality of their content. Confabulation may be *semantically appropriate*, when, because of their internal semantic coherence, they are indistinguishable from true memories, unless one has access to personal information concerning the individual who confabulates. Or, they can be *semantically anomalous*, when, because of their internal semantic incoherence, they are recognizable as confabulations, although one doesn't know anything about the individual who confabulates.

More recently, Dalla Barba and co-workers [7,20], analysing the content of 476 confabulations (both spontaneous and provoked) produced by confabulating amnesics and patients with Alzheimer's disease, proposed a new taxonomy, which identifies six types of confabulations: 1. *Habits*, i.e. confabulations consisting of personal habits, which are considered by the patient as specific personal episodes; 2. *Misplacements*, i.e. confabulations consisting of true episodes and facts misplaced in time and place; 3. *Memory Fabrications*, i.e. plausible memories, without any recognizable link with personal or public events; 4. *Memory Confusions*, i.e. confusion with other personal or public events relat-

ed to the target memory or confusion between family members; 5. *Autoreferential Contaminations*, i.e. when patients, questioned about public or historical events, refer to the event in a personal context; 6. *Semantically Anomalous Confabulations*, i.e. confabulations with an extremely bizarre and semantically anomalous content. In their analysis, Dalla Barba and co-workers found that *Habits Confabulations* and *Misplacements Confabulations* were the most frequently observed type of confabulation, regardless the underlying pathology. This is consistent with clinical and experimental observation, which show that confabulation often consists either of true episodes misplaced in time and place or of personal habits which are considered by the patient as specific personal episodes [7,20]. When asked what they did today or what they will be doing tomorrow, confabulating patients may reply with well-established memories from the past, however irrelevant these memories may be to their present situation.

Confabulation has traditionally been considered a disorder of memory and, in particular, a disorder of the retrieval or post retrieval stage from long-term memory [1,3,23]. There is evidence, however, that considering confabulation as a disorder confined to long-term memory is probably restrictive. In fact, confabulators, usually make errors in time and space orientation tasks [4,5,9] and also when they are required to foresight their personal future [5,8].

A number of ideas about mechanisms underlying confabulation emphasise the role of a frontal executive dysfunction. According to the strategic retrieval hypothesis [22–24], for example, confabulation is considered a deficit of retrieval and post-retrieval processes. Following a similar perspective Johnson [16] argues that confabulation is a disorder resulting from a failure of 'reality monitoring' (i.e. deciding whether a memory is a trace of something that actually happened to you, or is a memory of an imagined event). Damage to frontal/executive functions would result in an impairment of judgment processes involved in reality monitoring and so in confabulation. Fotopoulou and co-authors argue that confabulation should be interpreted within a motivational framework and they suggest that confabulations include motivated or 'wishful' content [13].

Schnider and colleagues [28–30] suggest that the primary cause of spontaneous confabulation is a confusion of ongoing reality with past events. Accordingly confabulators fail to suppress evoked memories that do not pertain to ongoing reality. Lesions typically involve the posterior medial orbitofrontal cortex or its

connections in the basal forebrain [31]. Imaging and evoked potential studies in healthy subjects support the idea that the anterior limbic system subserves a reality monitoring mechanism which selects memories of current relevance, while filtering currently irrelevant memories [31].

According to Dalla Barba and co-workers [7,10], confabulation is not a pure memory disorder, but a disorder involving Temporal Consciousness. Temporal Consciousness means to become aware of something as part of a personal past, present or future. These ideas are part of Memory Consciousness and Temporality Theory, which is detailed elsewhere [6]. According to this theory, in confabulating patients Temporal Consciousness is still there, like in normal subject, therefore these patients can still remember their past, they are present to a world and can project themselves into a personal future. However, in doing this they make confabulatory errors, that are the result of mistaking habits and routines as past or future personal episodes, plans and events. In a recent study, in which we analysed confabulations' content in mild Alzheimer's disease patients and in confabulating amnesics, we found that the majority of confabulations were "Habit Confabulations", i.e. repeated personal events mistaken as unique past and future personal episodes [20]. These results indicate a distortion of Temporal Consciousness, in that Temporal Consciousness considers atemporal over learned information within a specific temporal context.

There is increasing converging evidence that lesions which produce amnesia also produce a loss of Temporal Consciousness. In fact amnesic patients not only do not consciously remember their past, but neither can they imagine their personal future [18,35]. This suggests that the integrity of the medial temporal lobe (MTL) is crucial for the function of normal and confabulatory Temporal Consciousness. In fact, the meta-analysis realized by Gilboa and Moscovich [14] showed that only 2 out of 79 patients with confabulation had unilateral lesions involving the MTL. Twenty-eight additional confabulating patients not included in Gilboa's and Moscovich's had also preserved MTL [7]. Taken together these data clearly show that what confabulators have in common is not a specific lesion site, but rather the integrity of the MTL, which is consistent with the idea that the MTL is essential for the function of normal and confabulatory Temporal Consciousness.

In this paper we describe a patient, TA, who developed a chronic amnesic-confabulatory syndrome, following rupture of a right internal carotid siphon aneurysm.

Our aim was to elucidate as fully as possible the nature of TA's impairment and to test the hypothesis of confabulation as reflecting a dysfunction of Temporal Consciousness. TA suffered from a profound loss of episodic memory; by contrast his semantic memory was relatively spared. His confabulations were limited to episodic memory, orientation in time and place and personal future, thus reflecting a dysfunction of Temporal Consciousness. In addition TA showed subcortical lesions that, to our knowledge, have never been described in confabulation.

2. Case report

2.1. History

At the time of assessment, TA was a 39-year-old right-handed man. He was married and had two children. He had no history of psychiatric or neurologic diseases. He was a geologist working for an oil company and he had travelled widely for professional reasons. On January 2008 he was admitted to the hospital with a massive basal subarachnoidal hemorrhage.

2.2. Neuropsychological examination

TA was tested on various occasion between November and December 2008 (Table 1). His collaboration during the testing sessions was good. TA showed deep anterograde amnesia: he was unable to retain new information for more than a few seconds and on direct questioning he was disoriented and confabulated in time and space.

He performed well on certain tasks which are in general considered to be sensitive to intellectual deterioration, such as the Raven's Coloured Progressive Matrices-PM 47, where he achieved a score of 35/36. In contrast he performed poorly on the Mini Mental State Examination [12] mainly due to his disorientation in time and place.

TA was completely unaware of his memory deficits and he never admitted explicitly having memory problems, either spontaneously or when specifically questioned by the examiner. On bedside tests of oral expression, understanding of oral language, reading, writing, neglect, praxis and calculation, the patient was judged to be normal.

The evaluation of episodic memory showed a severe deficit both in the verbal and visual domains. In particular on the Free and Cued Selective Reminding

Table 1

TA's scores on the Neuropsychology assessment. MMSE = Mini-Mental State Examination, PM47 = Progressive Matrices 1947, PTT = Pyramids and Palm Tree Test, FCRT = Free and Cued Selective Reminding Test, FAB = Frontal Assessment Battery, MCST = Modified Card Sorting Test

	TA	Comments
Intellectual efficiency	18/30	Controls' mean = 29, S.D. = 1.7
MMSE	35/36	Centile = 90, IQ = 125
PM47		
Semantic memory	38/40	Pathological score < 35
Naming	9	Controls' mean = 36.8, S.D = 8.7
Verbal fluency semantic	6	Controls' mean = 25.7, S.D = 6.3
Verbal fluency phonemic	38/40	Pathological score < 35
PTT (words)		
Episodic memory	4/36	< 10 centile
Rey Figure	2/48	Controls' mean = 34.7, S.D = 4.9
FCRT	9/46	Controls' mean = 11.6, S.D = 3.9
Total free recall	27	
Total cued recall		
Number of intrusions		
Executive functions	11	Controls' mean = 3.6, S.D = 1.92
Cognitive Estimate	13/18	Controls' mean = 17.3, S.D = 0.8
FAB	3/6	Controls' mean = 5.93, S.D = 0.38
MCST	67	Cut-off for frontal lobe lesion = 50
Categories achieved		
% Perseverative errors		

Test [15] his performance was massively contaminated by intrusions, especially in cued recall. Moreover his performance was also severely impaired on the recall of Rey's Figure.

TA's performance in tasks involving various types of semantic knowledge was normal: definition of words, performing a symbolic gesture on spoken request, naming and semantic association tasks, e.g. the Pyramids and Palm Tree Test.

As confabulation has often been in relation with lesion involving the frontal lobe structures, his performance was examined on tasks tapping executives functions. His performance was impaired both on the Cognitive Estimates [32] and on the Modified Card Sorting Test [26].

On Category Fluency, a test that require generating as many words as possible in 2 minutes from a given semantic category, e.g. animals, he produced an average of 9 words and on Letter Fluency, involving generating as many words as possible starting with letter F he produced an average of 6 words. His performance on Frontal Assessment Battery [11] was severely impaired. This battery contains subtests that are considered sensitive to frontal lobe dysfunction. TA was impaired on mental flexibility, motor programming (Luria sequencing test) and in sensitivity to interference. He performed normally on conceptualization and environmental autonomy subtests.

2.3. Examination of confabulation

TA produced most of his confabulations in informal conversation, when answering specific questions and spontaneously, mainly referring to autobiographical episodic memory.

Confabulation was always plausible and semantically appropriate so that a hypothetical observer not familiar with TA's history, background and present situation could not tell whether TA's reports were confabulatory or not. For example he would claim that the day before he was at university to give a lecture.

Confabulations were collected with the Confabulation Battery [(CB) [4]]. The CB involves the retrieval of various kinds of information and consist of 165 questions, 15 for each of the 11 following domains: Personal Semantic Memory, Episodic Memory, Orientation in time and place, Linguistic Semantic Memory, General Semantic Memory (Recent, Contemporary, Historical), Semantic Plans, Episodic Plans and questions to which the appropriate response would be 'I don't know', both semantic and episodic. Each domain has been described in detail elsewhere [10,20] Questions from 11 domains were administered to TA and NC in a semi-randomized order. Responses were scored as 'correct', 'wrong', 'I don't know' and 'confabulation'. For episodic memory, responses were scored 'correct' when they matched information obtained from the patient's relatives. Correct responses were self-

evident for semantic memory questions. For ‘I don’t know’ questions, both Semantic and Episodic an ‘I don’t know’ response was scored as correct. Because there is no sufficiently acceptable external criterion capable of defining confabulation, for its detection an arbitrary decision necessarily had to be made.

To distinguish between a wrong response and a confabulation, a clear-cut decision was adopted only for answers to questions probing orientation in time. In this case the most strict criterion was chosen: answers to questions regarding the current year, season, month, day of the month, day of the week, and hour of the day were judged to be confabulations only if erring for more than 5 years, 1 season, 2 months, 10 days, 3 days or 4 hours, respectively. Minor distortions were considered errors, whereas major discrepancies between the expected and the given answer were considered confabulations, regardless of their content.

Answers concerning the future can be definitely confabulatory when they show a marked discrepancy with what a predicted future event might be, in view of the present situation.

As it is clearly emerges from Fig. 1, TA’s confabulations were found to be restricted to episodic memory, orientation in time and place and in episodic plans, thus reflecting a dysfunction of Temporal Consciousness, i.e. the patient’s personal past, present and future. In contrast he never confabulated on questions tapping non-personal semantic memory. Confabulation probing Temporal Consciousness was always plausible and mostly of the Habit Confabulation type, i.e. routines and atemporal repeated personal episodes [20]. For example to the question ‘what did you do yesterday?’ he answered ‘I was at the Montpellier University to give a lecture’. Actually he had lived in Montpellier and he had worked at the University. So, the patient recalled a true autobiographical information, but this information was not coherent with the ongoing reality.

He produced Habits Confabulations also in answering questions concerning the orientation in time and place and on episodic plans. For example to the questions: ‘what are you going to do tonight?’ he answered ‘I’ll go back home and I will have dinner with my wife’. This response is based on habits and daily life routines rather than specific episodic plans. Habits Confabulations were also observed in answers to questions probing orientation in time and place. For example, to the question ‘where are we now?’ he answered: ‘We are in the French Oil Department’, a place where the patient had actually been working some years before.

2.4. *Lesion’ site*

Confabulation has often been associated to lesions involving the ventromedial portion of the frontal lobes and related structures, including the basal forebrain, septum, and anterior hypothalamus (see [29]). However, confabulations are also described for lesions not involving the frontal lobe and related structures [4,8,9].

An MRI performed in July 2008 showed that TA had a number of lesions both cortical and subcortical. In particular, he showed lesions involving the right hippocampus, the parahippocampal gyrus bilaterally, although more on the right, the thalamus, fornix and mammillary bodies. Moreover, TA showed lesions involving the caudate nuclei, more pronounced in the right, and the putamen bilaterally (Fig. 2). To our knowledge, these latter lesion sites have only been described once in confabulation [25].

3. Discussion

The patient we described had a florid confabulatory syndrome confined to Temporal Consciousness, i.e. conscious awareness of personal past, present and future, in the context of preserved general intellectual abilities. Indeed, the most interesting aspect of TA’s case is that his confabulation affected the three dimensions of temporality – past, present and future. In other words, in this patient [but see also [5,8]] confabulation does not involve only the retrieval of personal past episodes and present orientation in time and place, but manifest itself also when he is asked to plan his personal future. The hypothesis put forward in this work was that TA suffers from a distortion of Temporal Consciousness, whereas his Knowing Consciousness is preserved. This hypothesis is confirmed by the results of the Confabulation Battery, where he shows a clear-cut dissociation between his impaired ability to answer questions concerning his personal temporality – past, present and future – and his preserved capacity to respond appropriately to questions concerning his impersonal temporality, i.e. knowledge of past and future public events.

TA confabulated both spontaneously and in answering specific questions, like in the Confabulation Battery. Therefore, the provoked/spontaneous distinction [19] does not apply to his case. TA can neither be classified as a “behaviorally spontaneous” confabulator [29] since he never acted on his confabulations. In contrast, his confabulations were always semantically ap-

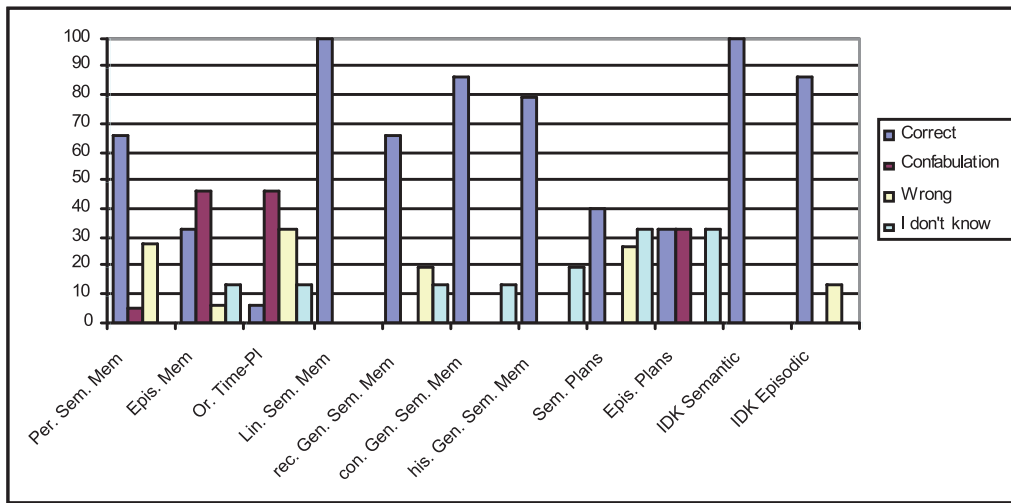


Fig. 1. TA percentages mean at different domains of Confabulation Battery.

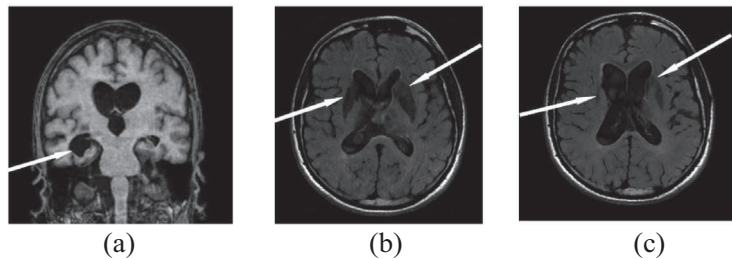


Fig. 2. a: Coronal T1-weighted brain MRI scan showing lesions involving the right hippocampus and parahippocampus; b and c: Axial FLAIR images showing right and left sub-cortical lesions with particular involvement of the caudate nuclei and putamina.

propriate [4] and invariably consisted of habits or true memories misplaced in time and place [20].

Most studies concerning the effects of amnesia on temporal experience have focused on the role of memory in reconstructing one's personal past. However, the study of personal temporality as a whole in amnesia has been largely neglected. TA's case shows that positive memory symptoms, like confabulation, involve the whole subjective temporality, leaving almost intact impersonal temporality, i.e. the access to past and future semantic information, as well as knowledge of 'physical' or chronological time. In fact, TA had normal knowledge of past public and historical events, and, although disorientated, had preserved knowledge of units of time and their relationships, i.e. he knew what an hour, a day, a week, a month and a year are.

TA's case shows several analogies with the case of patient G.A described by Dalla Barba and co-workers [8]. GA developed an amnesic-confabulatory syndrome following a subarachnoid haemorrhage and ischemia due to rupture of the anterior communicating artery and

subsequent vasospasm. G.A suffered a profound loss of episodic memory. By contrast her semantic memory was relatively spared. GA's confabulation involved the autobiographical aspect of episodic memory as well as the orientation in time and place and also the planning of her personal future. GA was the first reported case in the literature in which confabulations affected the three dimensions of subjective temporality. A deficit of Temporal Consciousness with preserved access to past and future semantic information has also been described in amnesic patient DB [18]. DB, as a result of hypoxic brain damage, suffered severe amnesia for the personally experienced past. By contrast, his knowledge of non personal past was relatively preserved. A similar pattern was evidenced in his ability to anticipate future events. In fact, although DB had great difficulty imagining what his experiences might be like in the future, his capacity to anticipate issues and events in the public domain was comparable to that of healthy, age-matched controls. DB also produced some confabulations, which were restricted to questions probing

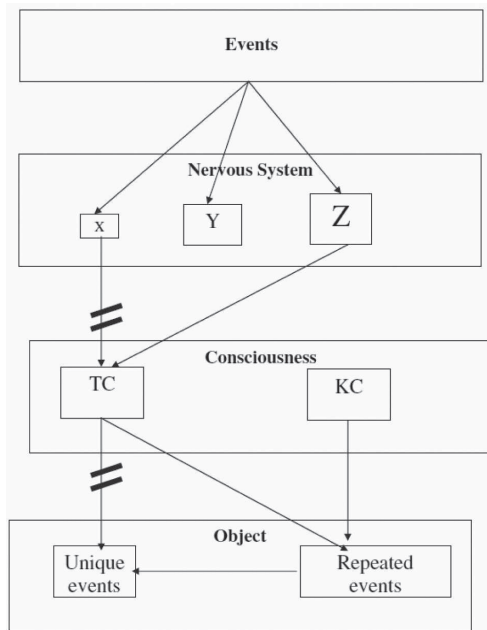


Fig. 3. Confabulation according to the Memory, Consciousness and Temporality Theory [6]. NS = nervous system; X, Y, Z = less stable (X), more stable (Z) patterns of modification of the nervous system; TC = temporal consciousness; KC = knowing consciousness. Arrows indicate the succession order of phenomena from events to consciousness in normal and confabulating memory.

personal past and personal future. In DB, like in patient GA, there was no evidence of hippocampal damage.

The pattern of confabulation showed by TA reflects the same kind the dissociation observed in GA and DB, i.e. a distorted personal temporality as opposed to preserved access to past and future impersonal information. This dissociation between distorted personal temporality and preserved impersonal temporality can be accounted for within the framework of the Memory Consciousness and Temporality Theory (MCTT). According to the MCTT, confabulation is considered as a dysfunction of Temporal Consciousness. Aspects of MCTT relevant to the interpretation of confabulation are summarized below and schematically represented in Fig. 3.

- Events produce atemporal and aspecific modifications in the brain. These modifications, represented in Fig. 3 as X, Y and Z, are atemporal in the sense that they do not contain any information concerning time. They are aspecific in the sense that they do not contain any information specifying that they are representing episodes, meanings, rules, etc.
- The modifications in the brain can be more or less stable or more or less vulnerable depending on

a number of variables. These variables include, attention at encoding, emotional value of the event, depth of encoding, repeated experience of the same event etc..

- Consciousness means to be conscious *of something in a specific way*. That means that consciousness is not an aspecific dimension that passively receives different types of already specified information and become aware of it, but rather that different types of consciousness exist, each representing an original and irreducible way of addressing the world.
- Different types of consciousness include, among others, Temporal Consciousness and Knowing Consciousness. Temporal Consciousness means to become aware of something as part of a personal past, present or future, Knowing Consciousness means to become aware of something as a meaning or as an element of impersonal knowledge (i.e. information not referring to specific personal episodes).
- The object of consciousness represents a determination and an undetermination, what we have called U(niqueness) and M(ultiplicity). U refers to unique events, whereas M refers to repeated events. Temporal Consciousness addresses the object's U, whereas Knowing Consciousness addresses its M. For example, this pen on the desk is both *a pen* and *the pen*. In the first case it is an undetermined pen, something that belongs to the category of 'pens', an object that I recognize and use appropriately because I recognize it. In the second case, 'the pen' is a determined object, it is exactly this pen in front of me, the pen I bought yesterday and that I will be using tomorrow. So the pen reveals a U and a M. M is reflected in its being a pen and not a different object. U manifests itself in its being precisely this pen and not another pen.

In patients who confabulate we are faced with a confabulatory Temporal Consciousness, in which past, present and futures are somehow distorted. In confabulating patients Temporal Consciousness is present, as in normal subject. These patients can still remember their past, they are present to a world and they can project themselves into a personal future. But in doing this they make errors, sometimes frankly bizarre errors. What is actually happening in these patients is that Temporal Consciousness is present, but it is not interacting with less stable patterns of modification of the brain, because these modifications are abolished or inaccessible. Most

of the time the result of this condition is that repeated events, personal habits and routines are considered in a personal temporal framework. When asked what they have done the previous day or what they are going to do the following day, confabulating patients typically answer with memories and plans that they usually have in their daily life. Although admitted to the hospital, they will say, for example, that they went out shopping the previous day and that they will be visiting some friends the following day, acts that presumably were part of their routine life. According to the MCTT, in this condition, Temporal Consciousness interacts with more stable patterns of modification of the brain and addresses the object's M – habits, routines, repeated events, as U, as specific unique past events (Fig. 3).

Conversely, in non confabulating amnesic patients we observe a loss of Temporal Consciousness. These patients not only do not consciously remember their past, but neither can they imagine their personal future. They are lost in a *non time*, a sort of instantaneous present. A good description of this condition comes from observations of patient K.C., who, as a result of a severe brain injury was severely amnesic. When informally interviewed on his plans for the future, K.C. was unable to imagine anything he was likely to do on any subsequent occasion [35].

It has been argued that disorientation is typical of some subtypes of confabulation, whereas it would be loosely associated to other subtypes of confabulation and to non confabulatory amnesia (see [29, pp. 151-157] for a discussion of this topic). It is well known that disorientation may have diverse mechanisms, tend to vary from one testing session to the next, and, above all, it varies according to how it is measured. However, regardless the underlying pathology, clinically “positive”, i.e. productive disorientation is invariably present in confabulation. On the other hand, clinically, nobody would describe non confabulating amnesics as people normally oriented in their present world. Actually, disorientation is one aspect of distortion, in confabulators, or loss, in non confabulating amnesics, of Temporal Consciousness.

According to the ‘temporal context confusion theory’ [28,29] confabulation results from the inability to suppress activated memory traces that do not pertain to ongoing reality. This account also puts the role of temporality as crucial in confabulation. According to this view TA confabulation reflects the inability to suppress memories and autobiographical events that are not pertinent with the present situation. This view is compatible with our account, which further specifies that un-

suppressed memory traces represent habits or repeated events – the object's Multiplicity in the MCTT.

Within the framework of strategic retrieval account, [23] the disruption of the monitoring subcomponent of strategic retrieval would be responsible for confabulation. However there are some difficulties in considering TA's confabulation as the result of a monitoring deficit. If this were the case confabulation would have appeared every time the strategic component of retrieval was involved, regardless the type of retrieval semantic or episodic. By contrast TA confabulated only in episodic memory tasks, whereas in semantic memory tasks he either was correct or he responded ‘I don't know’, even when strategic retrieval was likely to be involved.

Our case study confirms that confabulation should be considered as a distortion of Temporal Consciousness, as a whole. TA remembers another past, lives another present and he projects himself in an unreal future. In contrast, his Knowing Consciousness is preserved, since he has normal access to semantic information, both past and future.

TA showed lesions involving the right hippocampus, parahippocampal gyrus, fornix, mammillary bodies, and thalamus. Moreover he showed sub-cortical lesions involving the caudate and putamen nuclei bilaterally. This latter lesion site has only been described once in amnesic-confabulatory syndrome. It is difficult to tell what the relative contribution of these subcortical lesions to the confabulatory syndrome would be. However, given the functional and structural connections of the caudate nucleus with the basal forebrain, it can be speculated that a lesion in this nucleus may contribute to confabulation by disabling extinction capacity, that is, failure to integrate negative prediction errors into behavior [25].

TA had preserved left hippocampus. Unlike classic amnesic patients, confabulating amnesics have preserved hippocampus, at least unilaterally [14]. These patients may have lesions, either focal or diffuse, in more than twenty brain sites, and accordingly confabulation may vary in severity and, possibly, in type of content. But, rather than a specific lesion site, what seems to be crucial for the production of confabulations is the preservation of the hippocampus and of the MTL. According to our view, confabulators have a distorted Temporal Consciousness and this might reflect the disconnection, either upstream, or downstream, of a preserved MTL from other brain structures.

References

- [1] A. Baddeley and B. Wilson, Amnesia, autobiographical memory and confabulation, in: *Autobiographical memory*, D.C. Rubin, ed., Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1986, pp. 225–252.
- [2] K. Bonhoeffer, Der korsakowsche symptomenkplex in seinen beziehungen zu den verschiedenen krankheitsformen, *Allgemeine Zeitung Psychiatrie* **61** (1904), 744–752.
- [3] P.W. Burgess and T. Shallice, Confabulation and the control of recollection, *Memory* **4** (1996), 359–411.
- [4] G. Dalla Barba, Different patterns of confabulation, *Cortex* **29** (1993), 567–581.
- [5] G. Dalla Barba, Confabulation: Knowledge and recollective experience, *Cognitive Neuropsychology* **10**(1) (1993), 1–20.
- [6] G. Dalla Barba, *Memory, consciousness and temporality*, Boston: Kluwer Academic Publishers, 2002.
- [7] G. Dalla Barba and M. Boisse, Temporal consciousness and confabulation. Is the medial temporal lobe 'temporal'? *Cognitive Neuropsychiatry* **1**(15) (2010), 95–117.
- [8] G. Dalla Barba, Y.J. Cappelletti, M. Signorini and G. Denes, Confabulation: Remembering “another” past, planning “another” future, *Neurocase* **3** (1997), 425–436.
- [9] G. Dalla Barba, L. Cipolotti and G. Denes, Autobiographical memory loss and confabulation in korsakoff's syndrome: A case report, *Cortex* **26** (1990), 525–534.
- [10] G. Dalla Barba and C. Decaix, Do you remember what you did on march 13 1985? a case study of confabulatory hypermnesia, *Cortex* **45**(5) (2009), 563–570.
- [11] B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan and B. Pillon, A frontal assessment battery at bedside, *Neurology* **55** (2000), 1621–1626.
- [12] M.F. Folstein, S.E. Folstein and P.R. McHugh, Mini mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *Journal of Psychiatric Research* **12** (1975), 189–198.
- [13] A. Fotopoulou, M. Solms and O. Turnbull, Wishful reality distortions in confabulation: A case report, *Neuropsychologia* **42**(6) (2004), 727–744.
- [14] A. Gilboa and M. Moscovitch, The cognitive neuroscience of confabulation: A review and a model, in: *The handbook of memory disorders*, A. Baddeley, M. Kopelman and B. Wilson, eds, Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2002.
- [15] R. Grober, H. Buschke, H. Crystal, S. Bang and R. Dresner, Screening for dementia by memory testing, *Neurology* **38**(6) (1988), 900–903.
- [16] M.K. Johnson, Reality monitoring: Evidence from confabulation in organic brain disease patients, in: *Awareness of deficit after brain injury*, G.P. Prigatano and D.L. Schacter, eds, New York-Oxford: Oxford University Press, 1991, pp. 176–197.
- [17] R. Kern, W. Van Grop, J. Cummings, W. Brown and S. Osato, Confabulation in alzheimer's disease, *Brain and Cognition* **19** (1992), 172–182.
- [18] S.B. Klein, J. Loftus and J. Kihlstrom, Memory and temporal experience. The effects of episodic memory loss on an amnesic patient's ability to remember the past and imagine the future, *Social Cognition* **20** (2002), 353–379.
- [19] M.D. Kopelman, Two types of confabulation, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **50** (1987), 1482–1487.
- [20] V. La Corte, M. Serra, E. Attali, M. Boissé and G. Dalla Barba, Confabulation in alzheimer's disease and amnesia: A qualitative account and a new taxonomy, *J Int Neuropsychol Soc* **6**(16) (2010), 967–974.
- [21] A.R. Luria, *The neuropsychology of memory*, New York: John Wiley, 1976.
- [22] M. Moscovitch, Confabulation and the frontal systems: Strategic versus associative retrieval in neuropsychological theories of memory, in: *Varieties of memory and consciousness: Essay in honor of endel tulving*, H.L. Roedinger and F.I. Craik, eds, Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum, 1989, pp. 133–160.
- [23] M. Moscovitch, Confabulation, in: *Memory distortion*, D.L. Schacter, ed., Cambridge: Harvard University Press, 1995, pp. 226–251.
- [24] M. Moscovitch and B. Melo, Strategic retrieval and the frontal lobes: Evidence from confabulation and amnesia, *Neuropsychologia* **35**(7) (1997), 1017–1034.
- [25] L. Nahum, R. Ptak, B. Leemann, P. Lalive and A. Schnider, Behaviourally spontaneous confabulation in limbic encephalitis: The role of reality filtering and strategic monitoring, *J Int Neuropsychol Soc* **16**(6) (2010), 995–1005.
- [26] H.E. Nelson, A modified card sorting test sensitive to frontal defects, *Cortex* **12** (1976), 313–324.
- [27] J. Sandson, M.L. Albert and M. Alexander, Confabulation in aphasia, *Cortex* **22** (1986), 621–626.
- [28] A. Schnider, Spontaneous confabulation and the adaptation of thought to ongoing reality, *Nat Rev Neurosci* **8**(4) (2003), 662–671.
- [29] A. Schnider, *The confabulating mind: How the brain creates reality*, New York: Oxford University Press, 2008.
- [30] A. Schnider, V. Treyer and A. Buck, Selection of currently relevant memories by the human posterior medial orbitofrontal cortex, *Journal of Neuroscience* **20** (2000), 5880–5884.
- [31] A. Schnider, N. Valentza, S. Morand and C. Michel, Early cortical distinction between memory that pertains to ongoing reality and memory that don't, *Cerebral Cortex* **12** (2002), 54–61.
- [32] T. Shallice and M. Evans, The involvement of the frontal lobe in cognitive estimation, *Cortex* **14** (1978), 294–303.
- [33] D.T. Stuss, M.P. Alexander, A. Lieberman and H. Levine, An extraordinary form of confabulation, *Neurology* **28** (1978), 1166–1172.
- [34] G.A. Talland, Confabulation in the wernicke-korsakoff syndrome, *Journal of Nervous and Mental Disease* **132** (1961), 361–381.
- [35] E. Tulving, Memory and consciousness, *Canadian Psychology* **26** (1985), 1–12.

2.5 Résultats supplémentaires de l'étude 4

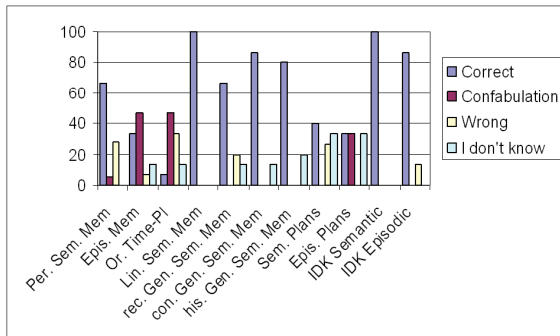
a) Aspect longitudinal de l'évaluation des confabulations

Nous avons évalué la production des confabulations du patient TA de façon longitudinale entre novembre 2008 et juillet 2011. Notre objectif était d'évaluer l'évolution du syndrome confabulatoire au cours du temps d'un point de vue quantitatif et qualitatif.

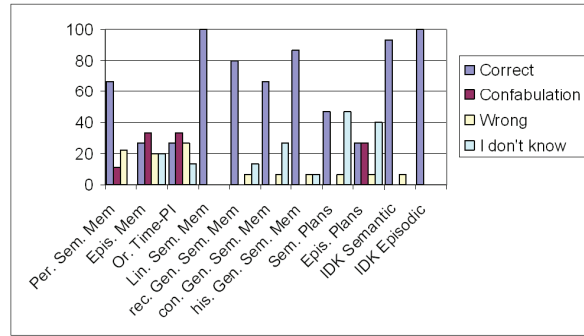
Dans ce contexte nous avons administré à TA la Batterie des Confabulations (Dalla Barba, 1993) de façon régulière, avec un intervalle de trois, maximum quatre mois entre les différentes évaluations. Nous avons choisi de montrer six évaluations à la batterie des confabulations dans la figure 21, à titre illustratif. Les résultats de cette évaluation longitudinale confirment la stabilité du pattern sélectif de la confabulation au cours du temps. Les confabulations produites par TA contaminent uniquement les domaines de la conscience temporelle i.e. le rappel des souvenirs du passé, la projection des souvenirs dans le futur ainsi que l'orientation dans la situation présente. En revanche, les domaines concernant la conscience du savoir restent préservés tout au long des évaluations. La capacité de TA à récupérer des informations de type sémantique ainsi que la capacité de prévoir des événements sémantiques dans une dimension de futur impersonnel est préservée. La nette dissociation entre les deux formes de conscience décrites dans l'étude précédente est donc confirmée par l'évaluation longitudinale.

Comme nous l'avons décrit précédemment la confabulation représente un syndrome de type transitoire qui peut avoir une durée variable, entre quelques semaines et quelques mois (Schnider, 2008). Cependant après quelques semaines, la production des confabulations s'estompe généralement, en laissant la place uniquement au syndrome amnésique. Le patient TA recouvre donc un intérêt majeur non seulement pour la sélectivité des confabulations mais également pour le caractère persistant de ce syndrome rarement observé auparavant.

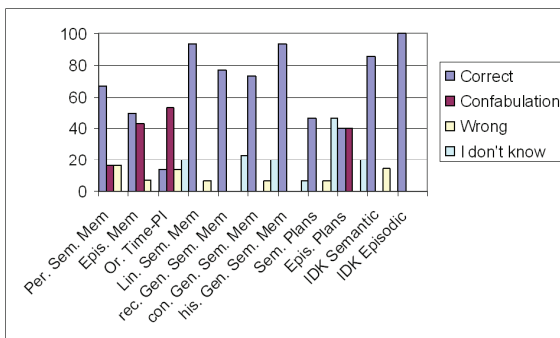
22-11-2008



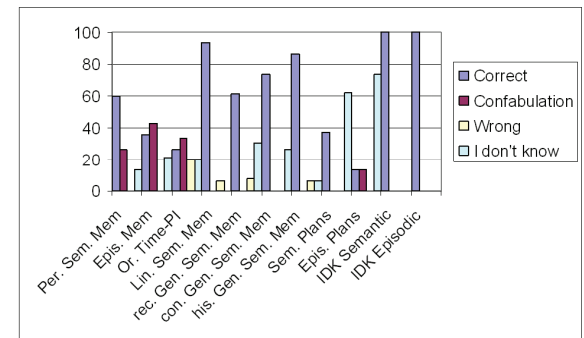
16-01-2009



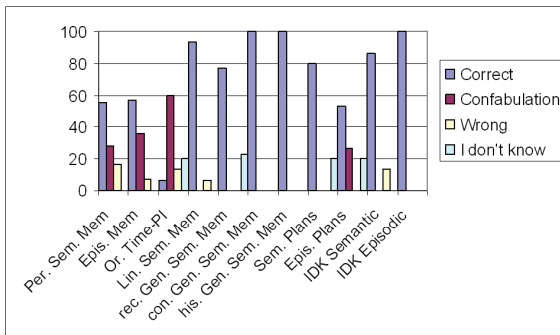
13-03-2009



22-07-2009



22-09-2010



23-11-2010

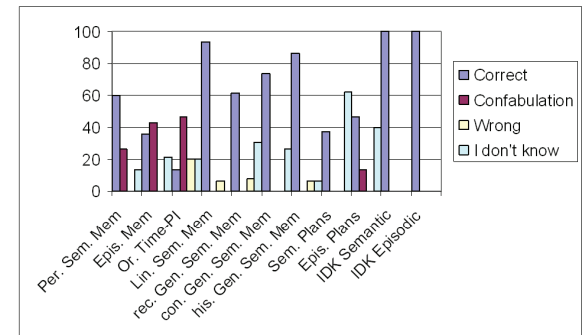


Figure 21 : Représentation de 6 différentes administrations de la batterie d'évaluation des confabulations (pourcentages des différents types de réponse : correcte, confabulation, erreur, 'je ne sais pas').

b) Evaluation expérimentale du dysfonctionnement de l'ordre temporel

Deux principales théories rentrent dans le cadre du dysfonctionnement de la temporalité dans la confabulation. Selon le modèle proposé par Dalla Barba (2002) la confabulation serait le résultat d'une condition pathologique, caractérisée par un dysfonctionnement de la Conscience Temporelle. En accord avec l'hypothèse proposée par Schnider (1999, 2008), la confabulation résulterait d'un déficit d'étiquetage temporel. Les patients confabulateurs seraient caractérisés par un dysfonctionnement des processus d'inhibition des traces mnésiques non pertinentes avec la réalité. Ainsi, ces patients ne distinguent plus la situation présente du passé. Cette condition pathologique se traduit sur le plan clinique par une production confabulatoire principalement basée sur des souvenirs autobiographiques, qui ne sont plus pertinents avec la situation contingente du patient.

Schnider et coll. (1999, 2000) ont utilisé une tâche expérimentale pour l'évaluation de cette condition pathologique due à une confusion des contextes temporels. Cette tâche comporte deux listes d'images composées de mêmes dessins d'objets ou d'animaux dont certaines se répètent. La seule différence entre les deux listes d'images est l'ordre de présentation et la sélection des images qui se répètent à l'intérieur d'une même liste. La tâche du patient consiste à indiquer les répétitions des images à l'intérieur d'une même liste. Ainsi, la première liste d'images mesure la capacité de reconnaissance des images répétées parmi les nouvelles images. En revanche, dans la deuxième liste d'images tous les items ont déjà été vus lors de la première présentation et il est demandé au sujet d'indiquer seulement les réapparitions d'images à l'intérieur de la série en cours. Cette tâche nécessite donc la capacité de distinguer entre la réalité en cours (la série d'images présentées) et une réalité antérieure représentée par la série d'images présentées dans la liste précédente (Figure 22).

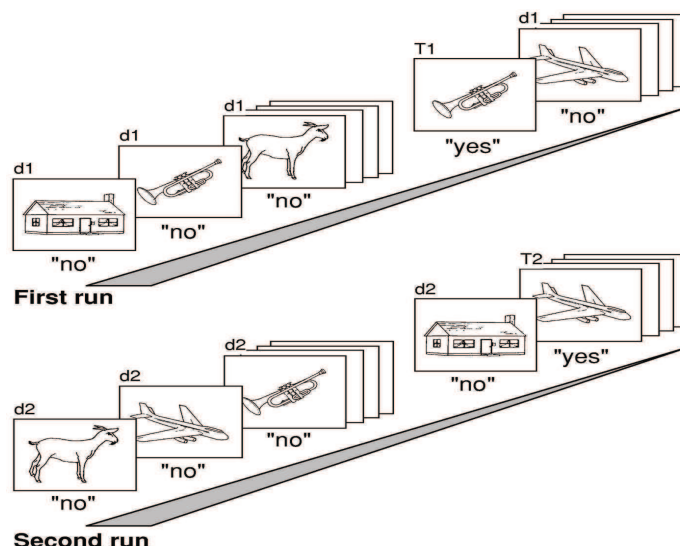


Figure 22 Tâche de reconnaissance continue, adaptée de Schnider, 2001

Dans les études de Schnider et collaborateurs les patients confabulateurs ne diffèrent pas des patients amnésiques dans la performance de reconnaissance relative à la première série d'images, en revanche leur taux de fausses reconnaissances est significativement supérieur dans la deuxième série d'images (Schnider 1999, 2000, 2008). Les patients confabulateurs reconnaîtraient à tort des images présentées comme images 'répétées' à l'intérieur de la liste en cours alors que ces images ont été répétées dans la liste présentée auparavant. Les auteurs interprètent ces résultats comme un déficit d'inhibition des traces mnésiques non pertinentes à la réalité contingente caractéristique de la confabulation.

Nous avons administré cette même tâche expérimentale au patient TA à deux moments au cours de l'évaluation longitudinale. Les résultats obtenus lors de la première évaluation (tableau 3) démontrent un taux élevé de fausses reconnaissances lors de la reconnaissance des images de la deuxième liste, confirmant ainsi un défaut d'étiquetage temporel en accord avec les travaux de Schnider.

	Réponses Correctes	Fausses Reconnaissances
Première Liste	12/40	5
Deuxième Liste	11/40	13

Tableau 3 : Résultats du patient TA à la tâche de reconnaissance continue

L'évaluation du fonctionnement de la conscience temporelle a été effectuée avec la Batterie de confabulations de Dalla Barba, qui comprend 165 questions concernant les différents types de conscience. Toutefois, nous avons voulu examiner le dysfonctionnement de la CT en construisant une tâche expérimentale adaptée. Notre but était de valider l'hypothèse, issues de

nos observations cliniques, que les patients confabulateurs ont tendance à considérer des événements multiples comme étant uniques. La tâche *Multiple/Unique* a été programmée avec le logiciel E-prime et est divisée en deux phases : une phase d'encodage suivie d'une phase de reconnaissance. Le paradigme était composé de 4 blocs expérimentaux, chacun composé d'une phase d'encodage suivi d'une phase de reconnaissance. La phase d'encodage était composée de 24 images dont 4 images répétées quatre fois, 4 images vues une seule fois. De plus deux images présentées au début et deux à la fin de la série étaient utilisées en tant que filtres pour éliminer les effets de primauté et de récence dans le nombre totale de réponses.

Pendant l'encodage le sujet voit défiler la série d'images à l'écran et pour chaque image il doit dire s'il s'agit d'un être vivant ou non vivant. Après cette phase d'encodage, une tâche interférente de comptage à rebours pendant 20 secondes est prévue. Ensuite, la phase de reconnaissance est composée de 20 images au total, 12 déjà vues à l'encodage et 8 nouvelles images. Pendant cette phase, on demande au patient de reconnaître combien de fois il a vu l'image par rapport à la phase d'encodage, en lui donnant trois possibilités de réponse: une fois, plusieurs fois, jamais (Figure 23).

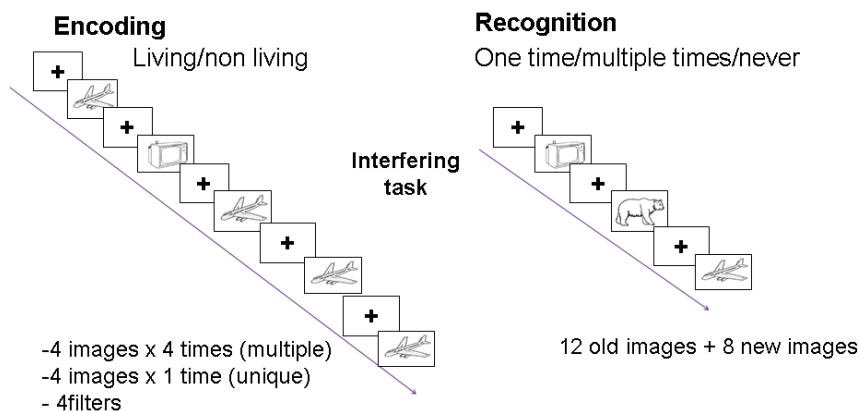


Figure 23 : Tâche Multiple/Unique pour évaluer le dysfonctionnement de la CT

Selon notre hypothèse et en accord avec la MCTT, le patient TA devrait démontrer une tendance à considérer les images multiples comme étant uniques et donc considérer les images vues plusieurs fois comme les ayant vues une seule fois lors de la phase d'encodage.

RC	MU	UM	FR	Omissions
29	9	1	9	15

Tableau 4 : Réponses du patient TA à la tâche Multiple/Unique : Réponses correctes (RC), Réponses de type multiple/unique, (MU), Réponses de type unique/multiple (U/M), fausses reconnaissances (FR) et omissions.

Les réponses à la tâche Multiple/Unique ont été considérées selon 5 catégories : réponses correctes (CR), réponses type 'Multiple/Unique', dans lesquelles le patient considère les images vues plusieurs fois comme vues une seule fois (MU), réponses de type unique/multiple, dans lesquelles le patient considère les images vues une seule fois comme vues plusieurs fois (UM), fausses reconnaissances, dans lesquelles le patient reconnaît à tort une image présentée (FR), et les omissions, dans lesquelles le patient ne reconnaît pas l'image déjà vue à l'encodage. En accord avec notre hypothèse de départ le patient TA produit plus de réponses appartenant à la catégorie MU par rapport à la catégorie UM. Il montre donc une tendance à considérer les images vues plusieurs fois comme les ayant vues une seule fois.

Ce premier pattern de résultat suggère que le dysfonctionnement de la CT peut être évalué non seulement sur un plan clinique d'un point de vue qualitatif avec la Batterie des confabulations, mais également sur un plan expérimental tout en tenant compte, bien évidemment, des limites d'une telle réduction expérimentale pour l'évaluation de la CT. Il s'agit bien évidemment de résultats très préliminaires que nous présentons ici d'un point de vue purement descriptif. Pour la validation de cette tâche, il faudrait pouvoir comparer les performances d'un groupe de patients amnésiques non confabulateurs à un groupe de patients confabulateurs ainsi qu'un groupe de sujets sains appariés en âge. L'acquisition de ces données est actuellement en cours.

En conclusion, les deux principaux modèles, qui considèrent la confabulation comme le résultat d'un dysfonctionnement de la temporalité, peuvent être considérés comme complémentaires. Toutefois notons que les deux réductions expérimentales pour évaluer le déficit d'étiquetage temporel, le paradigme expérimental utilisé par Schnider ainsi que la tâche Multiple/Unique, ne considèrent que deux dimensions de la temporalité. Ainsi les performances de reconnaissance des patients sont considérées par rapport à une dimension du passé. Ce type de paradigme peut rendre compte d'une confusion de l'ordre temporel des événements entre une dimension du présent et une dimension du passé. Cependant la conscience temporelle comprend les trois dimensions de temporalité passé, présent et futur. Le seul outil actuellement capable de fournir un indice du fonctionnement de la conscience

temporelle en tenant compte des trois dimensions de la temporalité personnelle est donc la Batterie des confabulations (Dalla Barba, 1993), présentée en annexe II.

c) Aspects de connectivité cérébrale

Les bases neuroanatomiques de la confabulation restent encore indéfinies. Toutefois une large partie des études a démontré des lésions au niveau du cortex orbito-frontal ainsi que dans la partie ventro-médiale du lobe frontal. Selon Dalla Barba (2010), les confabulateurs auraient en commun la relative préservation du lobe temporal médial plutôt qu'un site lésionnel spécifique. La plupart des cas décrits dans la littérature démontrent en effet une relative préservation de ces structures chez les patients confabulateurs, au contraire de ce qui est observé dans l'amnésie classique. Dans le cadre de la MCTT, Dalla Barba désigne le LTM comme candidat idéal pour les corrélats neuronaux de la CT. Ainsi le LTM et en particulier l'hippocampe serait nécessaire à l'existence de la CT pour son fonctionnement chez les sujets sains ainsi que pour son dysfonctionnement dans le cadre de la confabulation. La production de souvenirs, réels ou faux, nécessiterait la relative préservation de structures du LTM et en particulier de l'hippocampe. Une question fondamentale est donc la suivante : quelle est le rôle de l'hippocampe dans la production des faux souvenirs dans la confabulation ? Une réponse possible serait que l'origine de la production des faux souvenirs serait liée à une déconnexion de la formation hippocampique avec les autres structures cérébrales. Ainsi les messages nerveux que l'hippocampe reçoit en amont de la part d'autres structures cérébrales ou les messages qu'il envoie en aval pourraient être à l'origine de la production de faux souvenirs. La réponse à cette question peut être donnée par une technique d'imagerie cérébrale appelée DTI-MRI (imagerie en tenseur de diffusion ou diffusion tensor imaging) qui permet de mettre en évidence les faisceaux de matière blanche du cerveau.

Le patient TA, comme décrit dans l'étude précédente, présente des lésions importantes du lobe temporal interne de l'hémisphère droit incluant la substance blanche. L'analyse du tenseur de diffusion a été réalisée sur les connexions impliquées au niveau des structures du circuit de Papez (Maclean, 1949; Papez, 1937; Yakovlev, 1948), qui modélise un ensemble de structures, qui jouent un rôle fondamental dans la mémoire et les émotions (Figure 24 a, c.). Les résultats de cette analyse révèlent de nombreuses déconnexions dans l'hémisphère droit. En particulier, on constate une déconnexion directe par la lésion des branches postérieures du cingulum, du fornix et du fasciculus unciné. (Catani & Thiebaut de Schotten, 2012). Dans l'hémisphère gauche, dans lequel l'hippocampe et les autres structures du LTM étaient

relativement préservées, on retrouve la déconnexion du fornix accompagnée d'une hypoconnexion indirecte sévère du fasciculus unciné. Les projections thalamiques antérieures sont relativement préservées dans les deux hémisphères. L'analyse du tenseur de diffusion démontre donc une déconnexion directe dans l'hémisphère droit et indirecte dans l'hémisphère gauche des faisceaux de matière blanche situés dans le LTM supportant l'idée d'un dysfonctionnement bilatéral de cette sous portion du circuit de Papez connectant les corps mamillaires et l'hypothalamus à l'hippocampe et le cortex orbitofrontal.

Les confabulations de TA étaient restreintes au domaine verbal : il ne confabulait jamais pour du matériel non verbal (par exemple : rappel de la Figure de Rey, description des scènes imagées etc.). Etant donné la dissociation entre les deux hémisphères au niveau de la substance grise et de la substance blanche, on pourrait suggérer, tout en admettant la valeur spéculative de cette hypothèse, que la déconnexion de l'hippocampe à gauche puisse être responsable de la production confabulatoire dans le domaine verbal tandis que la lésion massive de l'hippocampe droit serait liée à son amnésie antérograde dans le domaine non verbal sans la présence de confabulations associées.

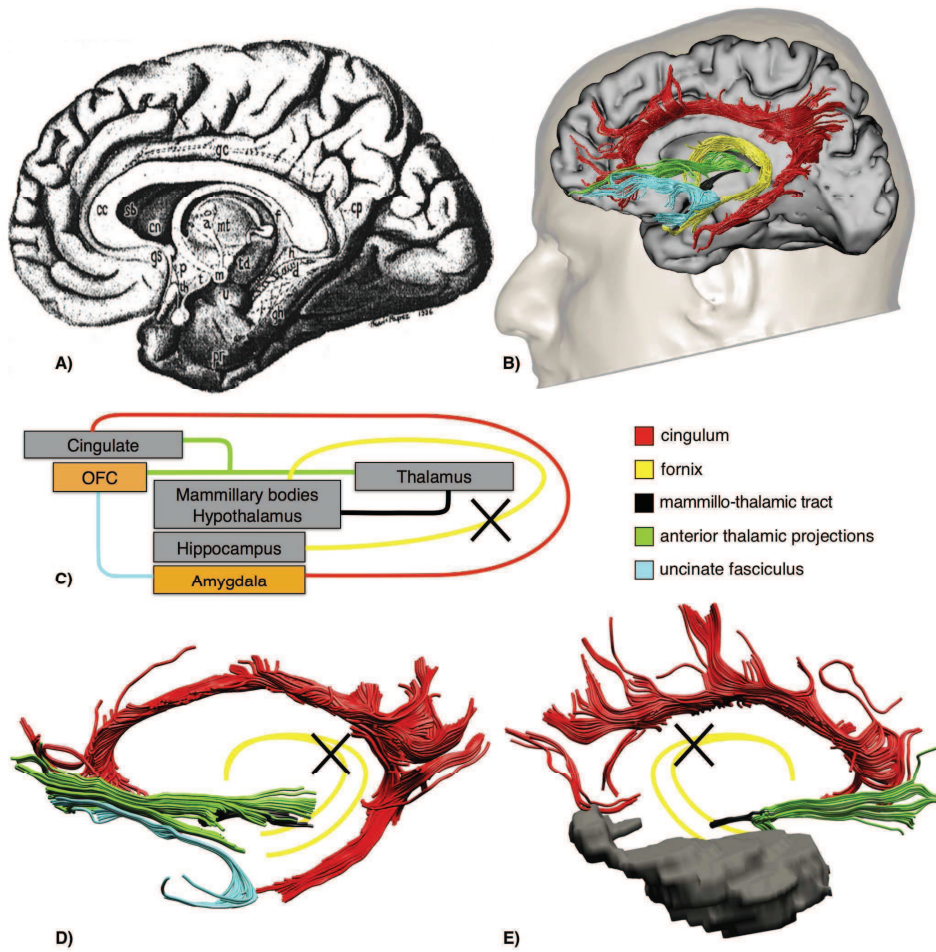


Figure 24 : (a) Représentation du circuit de Papez (1937), (b) Représentation des faisceaux de fibres de substance blanche à l'intérieur du circuit de Papez, (c) Diagramme proposé par Maclean désignant les connexions de l'hippocampe : les régions en gris correspondent aux régions décrites par Yakovlev (1948) et en orange les régions ajoutées par Maclean (1949) (d) Représentation des faisceaux de substance blanche chez le patient TA dans l'hémisphère gauche (d) et droit (e).

2.6 Résumé de l'étude 5 : Différents types de déficits de récupération dans le syndrome amnésico-confabulatoire

a) Contexte

La récupération en mémoire est un processus cognitif basé sur des opérations non automatiques, conscientes, demandant un effort et dépendant du contexte spatio-temporel d'acquisition. Il reste à déterminer si la récupération est un processus unique ou bien si un fractionnement de la récupération serait possible selon le type d'information à récupérer (personnel ou impersonnel) et le contexte temporel (passé ou futur).

Dans cette étude nous décrivons trois patients confabulateurs caractérisés par trois patterns spécifiques de déficit dans la récupération selon le type d'information (personnel ou impersonnel) ainsi que le contexte temporel (passé ou futur).

b) Méthodologie

Les trois patients confabulateurs étaient caractérisés par une étiologie neurologique différente. Le patient TA avait subi la rupture du siphon carotidien droit, IG la rupture de l'artère communicante antérieure et CM avait une tumeur du troisième ventricule.

Nous avons évalué les confabulations en mémoire épisodique et en mémoire sémantique à l'aide de deux outils : la Batterie des Confabulations (Dalla Barba, 1993) et le Crovitz Test (Crovitz & Schiffman, 1974). La Batterie des confabulations comprend 165 questions concernant différents domaines de la mémoire épisodique et sémantique. Le Crovitz Test ou méthode des mots indice consiste à présenter un mot au sujet et lui demander de récupérer un souvenir en relation avec ce mot. Une version épisodique (passé et futur) ainsi que sémantique (passé et futur) a été administrée aux trois patients. Les performances de trois patients ont été comparées à celles de trois sujets sains de contrôles appariés en âge et niveau d'étude.

c) Principaux résultats

Les résultats à la Batterie des Confabulation ainsi qu'au Crovitz Test démontrent que les trois patients présentaient des confabulations dans la récupération des informations épisodiques.

Cependant chez TA la confabulation était restreinte à la conscience temporelle (récupération des informations épisodiques du passé ainsi que capacité de projection dans le futur personnel). En revanche chez IG la confabulation contaminait tous les domaines de la conscience temporelle et de la conscience du savoir (récupération d'information

impersonnelle du passé ainsi que capacités de prévoir des événements impersonnels dans le futur). Le patient CM montrait un pattern intermédiaire démontrant la sélectivité de la confabulation au niveau du contexte temporel : elle présentait des confabulations uniquement dans la récupération des informations du passé sémantique ou épisodique.

d) Conclusions

Ces résultats démontrent que la récupération est un processus complexe qui doit être considéré en tenant compte du type d'information personnel ou impersonnel (épisodique ou sémantique) et du contexte temporel (passé ou futur).

L'expression des déficits de la récupération a été décrite en présentant trois patients, chacun présentant un pattern différent: TA était caractérisé par une confabulation sélective aux domaines de la conscience temporelle, en revanche chez CM la sélectivité de la confabulation concerne uniquement le contexte temporel, soit le rappel d'information, épisodique ou sémantique du passé. Enfin IG présente un pattern de confabulation diffus qui contamine tous les domaines (épisodique et sémantique) et les différents contextes temporel (passé et futur).

2.7 Article 4 : La Corte V., Serra M., George N., Pradat-Diehl P., Dalla Barba G. (2012)
'Different patterns of recollection's impairment in confabulation' *Neuropsychologia* (soumis)

DIFFERENT PATTERNS OF RECOLLECTION'S IMPAIRMENT IN CONFABULATION

Valentina La Corte^{1, 2, 3}, Mara Serra^{1, 6}, Nathalie George^{1, 2, 3}, Pascale Pradat-Diehl^{1, 2, 3, 4},
Gianfranco Dalla Barba^{1, 2, 3, 5, 6}

1. Université Pierre et Marie Curie-Paris6, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975, Paris, France

2. Inserm, U975, Paris, France

3. Cnrs, UMR 7225, Paris, France

4. AP-HP, Hôpital de La Pitié-La Salpêtrière, Service de médecine physique et de réadaptation, Paris, France

5. AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Service de Neurologie, Créteil, France

6. Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Trieste, Italy

Running heading:

Address correspondence to: Valentina La Corte

CRICM-INSERM/UPMC UMRS 975

CHU Pitié Salpêtrière

47, bd de l'Hôpital

Bâtiment ICM

3^{ème} étage- Pièce 3.002

75651 Paris

e-MAIL: valentina.la_corte@etu.upmc.fr

Tel.: +33 1 57 27 41 48

Fax: +33 1 57 27 47 90

Abstract

Recollection is used to refer to the active process of setting up retrieval cues, evaluating the outcome, and systematically working toward a representation of a past experience that we find acceptable (Baddeley, 1982). Recollection, therefore, can be operationally defined as a non-automatic, effortful, step-by-step, reconstructive cognitive process that allows individuals to access elements and information from their personal and impersonal past and future, which are not otherwise 'immediately' (Bergson, 1889) available to consciousness. Following the above operational definition, an important question is whether recollection is a non specific, general cognitive process, which, when affected, impairs individuals to access any type of past and future information or, alternatively, it is a task dependent cognitive process that can be selectively impaired according to the type of information, episodic or semantic, to be accessed.

In this study we report on three patients showing different patterns of confabulation affecting recollection differentially. All patients confabulated in the episodic past domain. However, whereas in one patient confabulation affected only recollection of events concerning his personal past, present and future, in another patient confabulation also affected recollection of impersonal knowledge. The third patient showed an intermediate pattern of confabulation, which affected selectively the retrieval of past information, both personal and impersonal. We suggest that our results are in favor of a fractionation of processes involved in recollection.

Introduction

In the fourth century BC, Aristotle described two forms of retrieval. The first, *mnéme* (μνήμη), is automatic and effortless, the second, *anámnēsis* (ἀνάμνησις), requires an active search in memory (Aristotle, 2002). This ancient distinction between two forms of retrieval is still object of debate and scientific investigation in contemporary memory research. Aristotle's *anámnēsis* largely corresponds to what now is referred to as recollection. Recollection is used to refer to the active process of setting up retrieval cues, evaluating the outcome, and systematically working toward a representation of a past experience that we find acceptable (Baddeley, 1982). Phenomenologically, recollection is often characterized by the subjective experience of 'remembering'. Since the initial formulation by Tulving (1985) through the work of Gardiner and colleagues (Gardiner & Java, 1990; Gardiner & Richardson-Klavehn, 2000), *remembering* is defined as the phenomenological experience of consciously recalling a specific past event in its temporo-spatial context, as opposed to *knowing*, which refers to a general sense of familiarity with a past event, lacking specific temporo-spatial details. It has been shown that recollection (and its phenomenological counterpart, 'remembering') is severely impaired in amnesia and in patients with Alzheimer's disease (Dalla Barba, 1997; Huppert & Piercy, 1978; Knowlton & Squire, 1995; Yonelinas, 2001), whereas familiarity (or 'knowing') is relatively less affected. Amnesic patients, however, are not only impaired in recollecting their personal past, but are equally impaired in recollecting their personal future (Dalla Barba & Boisse, 2010; Dalla Barba et al., 1997; Klein et al., 2002; La Corte, George, Pradat, & Dalla Barba, In press; Tulving, 1985). In other words, these patients can neither consciously remember their personal past, or can they consciously imagine their personal future. Accordingly, within the framework of the Memory, Consciousness and Temporality Theory (MCTT), Dalla Barba (2002) proposed that the deficit of recollection in amnesic patients, rather than a pure memory disorder reflects a loss of Temporal Consciousness, defined as a specific form of consciousness that allows individuals to temporalize objects and events according to the subordinate structures of subjective temporality, i.e. past, present and future. Recollection, therefore, can be operationally defined as a non-automatic, effortful, step-by-step, reconstructive cognitive process that allows individuals to access elements and information from their personal and impersonal past and future, which are not otherwise 'immediately' (Bergson, 1889) available to consciousness.

Following the above operational definition, an important question is whether recollection is a non specific, general cognitive process, which, when affected, impairs

individuals to access any type of past and future information or, alternatively, it is a task dependent cognitive process that can be selectively impaired according to the type of information, episodic or semantic, to be accessed. In other words, do we need recollection only to retrieve our personal past, i.e. 'remembering', and to foresee our personal future, i.e. 'projecting', or are we engaged in a recollection process also when we try to access past and future impersonal semantic information? If one asks you "What did you do last Wednesday?" or "What will you be doing next Wednesday?" it is likely that a recollection process needs to be activated in order to answer these questions. Is it the case also when one needs to answer questions like "Who was the Secretary of State in the President Clinton administration?", or "What are likely to be the most important progress in the medical domain in the next ten years?"

Now, if we consider that recollection is a non-specific cognitive process that is engaged in any recall situation, demanding an active, step-by-step, effortful information retrieval, this would predict that the retrieval of any kind of memory and information, which is not promptly available to consciousness, requires recollection. An alternative view, predicts that recollection may be differentially impaired according to the nature, personal *versus* impersonal, of the piece of information to be retrieved. If this is the case, it is possible that two distinct types of recollection exist, one hippocampal dependent involved in the retrieval of personal information, and a second one, independent from hippocampal activity, involved in the retrieval of impersonal information.

Impairment of recollection can express itself as 'negative' symptoms such as the failure to retrieve desired information, or as 'positive' symptoms such as memory distortions (Balota et al., 1999; Budson et al., 2000; Budson et al., 2002; Dalla Barba et al., 1999; Dalla Barba et al., 1995; Dalla Barba & Wong, 1995; Schacter & Slotnick, 2004). One such memory distortion is confabulation, that is the production of statements or actions that are unintentionally incongruous to the subject's history, background, present and future situation (Dalla Barba, 1993).

This rather infrequent disorder is classically described in Korsakoff's syndrome (Benson et al., 1996; Bonhoeffer, 1904; Cermak, Uhly, & Reale, 1980; Dalla Barba et al., 1990; Korsakoff, 1889; Mercer, Wapner, Gardner, & Benson, 1977; Schnider et al., 1996; Talland, 1961; Wyke & Warrington, 1960). But confabulation is also seen in patients suffering from ruptured aneurisms of the anterior communicating artery, subarachnoid hemorrhage or encephalitis (Alexander & Freedman, 1984; Dalla Barba et al., 1997; De Luca

& Cicerone, 1991; Delbecq-Derouesné, Beauvois, & Shallice, 1990; Diamond, De Luca, & Kelley, 1997; Irle et al., 1992; Kapur & Coughlan, 1980; Kopelman et al., 1995; Luria, 1976; Moscovitch, 1989, 1995; Papagno & Muggia, 1996; Schnider et al., 1996; Stuss et al., 1978), head injury (Baddeley & Wilson, 1986; Dalla Barba, 1993; Demery et al., 2001; Schnider et al., 1996; Weinstein & Lyerly, 1968), Binswanger's Encephalopathy (Dalla Barba, 1993), Alzheimer's disease and frontotemporal dementia (Dalla Barba et al., 1999; Kern et al., 1992; Nedjam et al., 2000; Nedjam, Devouche, & Dalla Barba, 2004) and aphasia (Sandson, Albert, & Alexander, 1986). Confabulation may also be observed, on occasion, in normal subjects (Burgess & Shallice, 1996; Dalla Barba et al., 2002; Kopelman, 1987).

A number of studies have shown that confabulation can be *selective*, in the sense that it can be restricted to episodic memory, without affecting semantic memory (Burgess & McNeil, 1999; Dalla Barba, 1993, 1993; Dalla Barba et al., 1997; Dalla Barba et al., 1997; Dalla Barba et al., 1999; Klein et al., 2002; La Corte et al., In press; La Corte, Serra, Attali, Boissé, & Dalla Barba, 2010). Confabulation's selectivity is not compatible with a unitary view of recollection or of strategic retrieval processes (Gilboa et al., 2006; Moscovitch, 1989, 1995; Moscovitch & Melo, 1997), because according to this view confabulation should appear every time recollection, or strategic retrieval is involved, regardless the nature of the to-be-remembered information. Moscovitch (1995) argued that 'a reason for the greater prevalence of confabulation about episodic memory is that retrieval of episodic memories in the laboratory and in real life are likely to make greater demands on strategic processes than retrieval of semantic memories' (p. 16). However, subsequently, Dalla Barba and co-workers (Dalla Barba et al., 1997; Dalla Barba et al., 1999) have shown that confabulation may still be restricted to episodic memory also when episodic and semantic memory tasks are equated in terms of demands on strategic processes.

In this study we report on three patients showing different patterns of confabulation affecting recollection differentially. All patients confabulated in the episodic past domain. However, whereas in one patient confabulation affected only recollection of events concerning his personal past, present and future, in another patient confabulation also affected recollection of impersonal knowledge. The third patient showed an intermediate pattern of confabulation, which affected selectively the retrieval of past information, both personal and impersonal. These results are in favor of a fractionation of processes involved in recollection.

Methods

Participants

Three patients with an amnesico-confabulatory syndrome and three age and education matched normal controls (NC) participated in this study. For each patient demographic data, etiology and the site of brain lesion as determined by CT/MRI brain scans are presented in Table 1.

Insert Table 1 about here

Patients were classified as confabulators depending on their tendency to confabulate in ecological conditions and on their performance on the Confabulation Battery (Dalla Barba, 1993; Dalla Barba & Decaix, 2009).

Case Histories

Patient IG

IG is a 61-year-old woman, with 8 years of education. She is married and has two children. On January 7th, 2011 she suddenly complained of a severe headache followed by loss of consciousness. A CT brain scan showed the rupture of an aneurysm of the anterior communicating artery with a subarachnoid hemorrhage and a large hematoma over the right frontal lobe with a midline shift. The patient underwent surgery in order to clip the aneurysm and to evacuate the hematoma. In the following weeks, she progressively improved and she was admitted to a rehabilitation centre. At admission, she showed a severe amnesico-confabulatory syndrome. IG appeared to be completely unaware of her memory impairment. She never admitted, either spontaneously or when specifically requested by the examiner, to have memory problems.

Patient TA

At the time of assessment, TA was a 39-year-old right-handed man with 19 years of education. He was married and had two children. He had no history of psychiatric or neurologic diseases. He was a geologist working for an oil company and he had traveled widely for professional reasons. On January 17, 2008 he suffered from a cerebrovascular accident. A CT-angio brain scan showed a saccular aneurysm in the right internal carotid artery, with a subarachnoid

hemorrhage and a right temporal hematoma. An MRI performed in July 2008 showed that TA had a number of lesions both cortical and subcortical. In particular, he showed lesions involving the right hippocampus, the parahippocampal gyrus bilaterally, although more on the right, the thalamus, fornix and mammillary bodies. Moreover, TA showed lesions involving the caudate nuclei, more pronounced in the right, and the putamen bilaterally. He was deeply disoriented for time and place and completely unaware of his memory deficits. This case has been extensively described elsewhere (La Corte et al. in press).

Patient CM

CM, a woman with 8 years of education, was submitted to a neurosurgical operation for a brain tumor in the third ventricle. She presented a mild amnesic-confabulatory syndrome and she was unaware of her memory deficit.

Neuropsychological Evaluation

The patients' collaboration during the testing sessions was good. All patients showed relatively preserved general intellectual skills (Table 2). The poor performance on the Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975) was mainly due to the disorientation in time and place. On bedside tests of oral expression, understanding of oral language, reading, writing, neglect, praxis and calculation, the patients were judged to be normal.

Insert Table 2 about here

The evaluation of episodic memory showed a severe deficit both in the verbal and visual domains in all patients. In particular, IG showed deep anterograde amnesia in her performance on Wechsler Memory Scale. Episodic memory in TA and CM was evaluated with Free and Cued Selective Reminding Test (Buschke, 1984; Grober & Buschke, 1987). TA's performance was massively contaminated by intrusions, especially in cued recall. CM showed a poor performance on free recall, showing a severe impairment of retrieval. In contrast she showed a normal score on cued recall. Moreover all patients were severely impaired in the recall of the Rey's Figure, showing a severe deficit of visual episodic memory. In contrast to their massive episodic memory impairment, patients' performance in tasks involving various types of semantic knowledge was preserved: they performed normally in

definition of words, performing a symbolic gesture on spoken request, picture naming and semantic association tasks.

On tests traditionally considered sensitive to frontal executive functions, all patients were impaired. They all performed poorly on the Frontal Assessment Battery (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000), and on the Trail Making Test (Reitan, 1958). On Category Fluency, a test that require generating as many words as possible in 2 minutes from a given semantic category, and on Letter Fluency, involving generating as many words as possible in 2 minutes starting with a given letter, all patients were impaired.

Experimental investigation

Examination of Confabulation

The patients produced most of their confabulation in informal conversation, when answering specific questions and spontaneously, mainly referring to autobiographical episodic memory. Confabulation was always plausible and semantically appropriate so that an hypothetical observer not familiar with their history, background, present and future situation could hardly tell whether their reports were confabulatory or not.

To further examine patients' confabulations, we submitted them to the Confabulation Battery (Dalla Barba, 1993; Dalla Barba & Decaix, 2009) and to a modified version of the Crovitz test (Crovitz & Schiffman, 1974).

Confabulation Battery

The Confabulation Battery involves the retrieval of various kinds of information and consist of 165 questions, 15 for each of the 11 following domains: Personal Semantic Memory, Episodic Memory, Orientation in Time and Place, Linguistic Semantic Memory, General Semantic Memory (Recent, Contemporary, Historical), Semantic Plans, Episodic Plans and questions to which the appropriate response would be 'I don't know', both semantic and episodic. Each domain has been described in detail elsewhere (Dalla Barba & Decaix, 2009).

Questions from 11 domains were administrated to the three confabulating amnesics patients and to three age and education matched NC in a semi-randomized order. Responses were scored as 'correct', 'wrong', 'I don't know' and 'confabulation'. For episodic memory,

responses were scored 'correct' when they matched information obtained from the patient's relatives. Correct responses were self-evident for semantic memory questions. For "I don't know" questions both semantic and episodic an "I don't know" response was scored as correct. Because there is no sufficiently acceptable external criterion capable of defining confabulation, for its detection an arbitrary decision necessarily had to be made. To distinguish between a wrong response and a confabulation, a clear-cut decision was adopted only for answers to questions probing orientation in time. In this case the most strict criterion was chosen: answers to questions regarding the current year, season, month, day of the month, day of the week, and hour of the day were judged confabulations only if erring from more than 5 years, 1 season, 2 months, 10 days, 3 days or 4 hours, respectively. Minor distortions were considered errors, whereas major discrepancies between the expected and given answer were considered confabulations regardless their content.

As far as questions concerning personal and semantic plans are concerned, it might be argued that any possible answer is a confabulation, since, by definition, the future is only "probable" and there is in principle no "correct" answer to questions about the future. Yet answers concerning the future can be definitely confabulatory when they show a marked discrepancy or a real contradiction with what a predicted future event might be, in view of the present situation. For example, although he was hospitalized, to the question "What are you going to do tonight?", TA answered "I'll have dinner with my wife and my children at home."

Crovitz Test

In the classical version of this test, developed by Galton (1879) and revised by Crovitz and Schiffman (1974), subjects are presented with a cue-word and asked to produce a specific detailed account of an autobiographical event related to that word. Moscovitch and Melo (Moscovitch, 1995; Moscovitch & Melo, 1997) developed a semantic version of the test, that used the same procedure of the episodic version, except that in response to cue-words such as 'battle' or 'discovery', subjects had to describe in detail a historical or public event which occurred before they were born. Using this technique, these authors found that patients with damage to the ventromedial portion of the frontal lobe confabulated on both the semantic and the episodic version of the test.

In the present study, in addition to the episodic and semantic version of the test, we used two further versions tapping episodic future and semantic future. This was done in order to

investigate the possible differential involvement of recollection in personal and impersonal temporality, i.e. personal and impersonal past and future.

The experimental material consisted of 16 cue-words (Appendix). To test episodic memory, subjects were given 8 cue-words and for each word they were asked to produce a specific detailed account of an autobiographical event related to that word. If no event was recollected or if the details were sparse, the subjects were prompted to produce more information. The specific instructions were as follows: ‘This is a test of your memory for personal events. I would like you to think of an experience from your own life, which you are reminded of when presented with a word. The memory can be of something recent or remote, whichever you think of first, but it must be something that you experienced, not something that happened to a friend or relative. I would like you to be as specific as possible when referring to an event by giving me as much detail as you can’. In the episodic future version of the test, the same cue-words used for the retrieval of the episodic past events were used, following the procedure proposed by Dalla Barba when he administered for the first time a future version of the Crovitz Test to patient GA (Dalla Barba et al., 1997). For each word, subjects were asked to produce a specific, detailed account of a personal project related to that word.

For the semantic version of the test, past and future, words were different from those used for the episodic version (Appendix). The procedure was identical to that used for personal events, excepts that in this condition, for each cue-word, subjects had to describe in detail either an historical or public event that occurred before they were born, or an impersonal public event likely to occur in the future.

A response were scored on a 0-2 scale with two points for a detailed description of the event, one point for a less detailed description and zero points for a general statement or if nothing was provided. Two independent raters scored all responses. Agreement between them was 100%. Memories for both semantic and personal cue-words were verified for confabulations, using historical sources for the semantic test and questioning close relatives for the episodic test.

Results

Confabulation Battery

Correct responses

We used the Mann-Whitney Test to analyze patients' and NC's correct responses (Table 3). Overall patients produced significantly fewer correct responses in Personal Semantic Memory, Episodic Memory, Orientation in Time and Place, Recent General Semantic Memory, Semantic plans, Episodic Plans and "I don't know" episodic questions (all $p < .05$). No significant difference emerged between patients and NC for correct responses in Linguistic Semantic Memory, Contemporary General Semantic Memory, Historical General Semantic Memory and "I don't know" semantic questions.

Insert Table3 about here

Confabulations

Figure 1 reports the percentage of confabulations on the Confabulation Battery for each patient. NC are not reported since they didn't produce any confabulation. We first performed a Wilcoxon signed ranks test to determine which patient overall confabulated the most. Results showed that IG produced significantly more confabulations than TA and CM (both $p < .01$). In contrast there was no significant difference between confabulations produced by patient TA and CM.

A Chi-square test was realized to compare the percentage of confabulations in each domain among the three patients.

Both IG and CM confabulated significantly more than TA in Personal Semantic Memory (both $p < .001$). There was no significant difference between confabulations produced by IG and CM.

In Episodic Memory questions IG confabulated significantly more than TA and CM (both $p < .01$). There was no significant difference between confabulations produced by TA and CM.

In Orientation in Time and Place there was no significant difference between TA and IG, but IG and TA confabulated significantly more than patient CM ($p < .01$ and $p < .001$ respectively).

IG and CM, but not TA, produced some confabulations in Recent and Contemporary Semantic memory, whereas only IG confabulated in Historical Semantic Memory and also produced some confabulations in Semantic Plans.

In Episodic Plans IG produced significantly more confabulations than TA and CM (both $p < .001$). CM did not confabulate in this domain.

TA didn't confabulate in "I don't know" questions, CM produced less than 10% of confabulations in these domains, whereas IG confabulated abundantly.

To further characterize the confabulation pattern of each patient, we realized a Chi-square Test for each subject separately.

In IG the Chi-square test revealed a global significant effect of the type of questions [$\chi^2 (10) = 254.3, p < .001$]. She produced significantly more confabulations to Episodic Memory, Episodic Plans, "I don't know" semantic and "I don't know" episodic questions than to any other type of question (all $p < .01$). Moreover there was no significant difference in confabulations produced in these domains.

Statistical analysis revealed a global significant effect of the type of question also on TA's and CM's confabulations [$\chi^2 (10) = 325.1, p < .001$; $\chi^2 (10) = 175.5, p < .001$ respectively]. TA confabulated only in domains involving Temporal Consciousness (Episodic Memory, Orientation in Time and Place and Episodic Plans) and never confabulated in semantic memory, excepting Personal Semantic Memory, where he produced one confabulation. There was no significant difference in confabulations produced in Episodic Memory, Orientation in Time and Place and in Episodic Plans questions.

Patient CM produced significantly more confabulations in Personal Semantic Memory, Episodic Memory and Recent General Semantic Memory questions than to any other type of question (all $p < .001$). Moreover there was no significant difference between confabulations produced in these domains.

Insert Figure 1 about here

Crovitz Test

Patients' and NC performance (range 0-2) on the Crovitz Test is presented in Table 4. We performed a Mann-Whitney Test to compare patients' and NC's responses. NC produced

significantly higher scores than confabulating patients in all the four conditions of the modified version of the Crovitz Test (all $p < .05$).

Insert Table 4 about here

As far as confabulations were concerned, only patient IG confabulated in all the versions of the test. We used a Chi-square tests to compare the percentage of confabulations in each domain between the three patients (Fig 2). Results showed that in episodic past both IG and TA produced significantly more confabulations than CM (both $p < .001$). In episodic future, CM didn't confabulate and there was no significant difference between confabulations produced by IG and TA. In semantic past, IG produced significantly more confabulations than CM, whereas TA did not confabulate. Only patient IG confabulated in semantic future.

Insert Figure2 about here

To summarize, our results showed a clearly different confabulation's pattern for each patient. IG confabulated across the board, with her confabulations involving past and future, semantic and episodic information. TA showed a confabulation's pattern restricted to Temporal Consciousness, i.e. personal past, present and future, and he never confabulated on questions tapping semantic knowledge. CM showed an intermediate pattern, with her confabulation involving only the past, although significantly more in the episodic than in the semantic domain, and she never confabulated in questions tapping personal and impersonal future.

Discussion

In this study we have described three patients with a relatively pure amnesico-confabulatory syndrome, in the sense that the memory impairment was not associated to reduced short term memory or to other cognitive deficits likely to interfere with memory performance. All the patients confabulated both spontaneously and on direct questioning and their confabulations were always semantically appropriate, never showing the bizarre, "fantastic" (Baddeley & Wilson, 1986) or semantically anomalous (Dalla Barba, 1993, 1993)

content described in some confabulating patients. Indeed, according to Dalla Barba and co-workers' classification, the great majority of patients' confabulations were identified as *Habits Confabulations*, i.e. confabulations consisting of personal habits, which are considered by the patient as specific personal episodes, *Misplacement Confabulation*, i.e. confabulations consisting of true episodes and facts misplaced in time and place, and *Memory Confusions*, i.e. confusions with other personal or public events related to the target memory or confusion between family members (Dalla Barba & Boisse, 2010; La Corte et al., 2010).

Furthermore, all patients confabulated in the retrieval of the episodic memory information concerning the past. This result is in line with a large number of studies that have focused on confabulations involving episodic and autobiographical memories (Burgess & McNeil, 1999; Dalla Barba, 1993; Dalla Barba et al., 1997; Dalla Barba et al., 1997; Schnider et al., 1996; Schnider et al., 1996).

Moreover the three patients described in the present study showed different patterns of recollection's impairments as reflected by their confabulations. In fact, whereas in one patient, TA, confabulation affected only recollection of events concerning his personal past, present and future, in another patient, IG, confabulation also affected recollection of impersonal knowledge. The third patient, CM, showed confabulation only in the past, episodic and semantic, but she never confabulating in question tapping the foresight of personal or impersonal future. The aim of this study was to test the hypothesis that recollection is a cognitive process that can be fractionated according to the task's demands and to the type of to-be-remembered information.

On the Confabulation Battery (CB) the three patients performed differently. Overall IG confabulated more than the two other patients and her confabulations didn't show any selectivity, in the sense that she confabulated in all domains of the CB, with the exception of the "Linguistic Semantic Memory" questions, where the others patients didn't confabulate either. It has been shown that "Linguistic Semantic Memory" questions are not immune from confabulatory answers, but tend to elicit confabulations in patients with severe semantic memory deficits (Dalla Barba, 1993), which is not the case for the patients described in this study. An explanation for the absence of confabulation in "Linguistic Semantic Memory" questions is that these questions do not engage recollection, unless the lexical and semantic access to single words is defective or abolished.

Moreover IG represents the second case of 'confabulatory hypermnesia' described in the literature (Dalla Barba & Decaix, 2009). This syndrome, as described by Dalla Barba and

Decaix in patient LM, consist to provide a confabulatory answer to episodic memory questions for which the predicted and most frequently observed responses in normal subjects and in confabulators is "I don't know". However, at difference with LM, in IG confabulatory answers extended also to "I don't know" semantic questions, indicating in this patient a more severe form of confabulatory hypermnesia than in LM (Dalla Barba & Decaix, 2009).

Patient CM confabulated less than the two other patients and her confabulations were mainly restricted to Episodic Memory, Personal Semantic Memory and Orientation in Time and Place and Recent General Semantic Memory.

At variance with the two other patients, TA's confabulations were restricted to questions tapping episodic memory, orientation in the present and planning personal future.

Performances on the Modified Version of the Crovitz Test confirmed the same pattern of confabulation. Accordingly in IG confabulation was extended among all domains (semantic and episodic) and temporal contexts (past and future). In TA confabulation affected selectively the retrieval of past and future episodic memories. CM showed the selectivity of the confabulation at temporal level. She confabulated only in the past (significantly more in episodic than in semantic domain) and she never confabulated in questions tapping foresight of personal and impersonal future.

According to the Strategic Retrieval Hypothesis (Gilboa et al., 2006; Moscovitch, 1989) the disruption of the monitoring subcomponent of recollection would be responsible for confabulation. If this were the case confabulation would have appeared every time the strategic retrieval was involved i.e. both episodic and semantic memory tasks. Moscovitch put some criticism on different studies of Dalla Barba's group, saying that the questions of the Confabulation Battery do not involve the same degree of strategic component for semantic and episodic memory. He showed in a semantic version of Crovitz Test that patients confabulated in both domains, semantic and episodic. Nevertheless Dalla Barba and co-workers did not confirm these results in patient GA (Dalla Barba et al., 1997) and in a group study on Alzheimer's patients (Dalla Barba et al., 1999). These patients confabulated in the episodic past and episodic future of the Crovitz test, but not in its semantic version.

According to the Memory Consciousness and Temporality theory, two types of consciousness exist, among others, Temporal consciousness (TC) and Knowing consciousness (KC). TC means to become aware of something as part of a personal past, present or future; KC means become aware of something as a meaning or as an element of impersonal knowledge or information. TC includes episodic memory but also allows individuals to plan

their personal future. KC includes semantic memory but also allows individuals to predict impersonal events.

Within the framework of this model, that has been detailed elsewhere (Dalla Barba 2002), Dalla Barba has shown that confabulation is the result of a dysfunction of Temporal Consciousness. Most confabulating patients can remember ‘another’, confabulatory, past and they can plan ‘another’, confabulatory future, although their ability to retrieve semantic information from the past and to plan impersonal events in the future is relatively well preserved. This is the case for patient TA, presented in this study, who clearly shows the selectivity of confabulation in the three domains of TC, whereas his KC was unimpaired. The selectivity of confabulation in memory domains confirms the hierarchical organization of the memory system proposed by Tulving (Tulving, 1984). Accordingly confabulation can affect only TC, whereas confabulation restricted to KC has never been described.

However, as in IG and CM patients, confabulation can affect the retrieval of semantic and episodic information. If we consider the temporal context of recollection (past or future), we clearly observe that in CM confabulation was restricted in the past domain, whereas in IG confabulation was extended also in the future.

Altogether this pattern of results suggests that recollection is a cognitive process that can be fractionated according to the type of information to retrieve (personal or impersonal) and the temporal context (past or future). It is possible that different retrieval strategies and post retrieval monitoring processes are involved in different recollection tasks tapping different forms of consciousness, TC and KC, as it also reflected by the different phenomenal experience associated to consciousness of personal and impersonal knowledge.

In this context confabulation remains a very complex phenomenon that cannot be considered as a pure memory deficit. To better understand this complex syndrome it would be helpful to consider it as a disorder of consciousness that can affect differentially recollection processes.

REFERENCES

- ALEXANDER MP and FREEDMAN M. Amnesia after anterior communicating artery aneurysm rupture. *Neurology*, 34: 752-757, 1984.
- ARISTOTLE. *Parva naturalia*. Milano: Bonpiani, 2002.
- BADDELEY A. Domains of recollection. *Psychological Review*, 89: 708-729, 1982.
- BADDELEY A and WILSON B. Amnesia, autobiographical memory and confabulation. In D.C. Rubin (Ed.) *Autobiographical memory*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1986, pp. 225-252.
- BALOTA DA, CORTESE MJ, DUCHEK JM, ADAMS D, ROEDIGER III HL, MCDERMOTT KB, and YERS BE. Veridical and false memories in healthy older adults and in dementia of the alzheimer's type. *Cognitive Neuropsychology*, 16: 361-384, 1999.
- BENSON DF, DJENDEREDJIAN A, MILLER BL, PACHANA NA, CHANG L, ITTY L, and MENA I. Neural basis of confabulation. *Neurology*, 46: 1239-1243, 1996.
- BERGSON H. *Essai sur les données immédiates de la conscience*. Paris: Alcan, 1889.
- BONHOEFFER K. Der korsakowsche symptomenkomplex in seinen beziehungen zu den verschiedenen krankheitsformen. *Allgemeine Zeitung Psychiatrie*, 61: 744-52, 1904.
- BUDSON AE, DAFFNER KR, DESIKAN R, and SCHACTER DL. When false recognition is unopposed by true recognition: Gist-based memory distortion in alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 14: 277-287, 2000.
- BUDSON AE, SULLIVAN AL, MAYER E, DAFFNER KR, BLACK PM, and SCHACTER DL. Suppression of false recognition in alzheimer's disease and in patients with frontal lobe lesions. *Brain*, 125: 2750-2765, 2002.
- BURGESS PW and MCNEIL. Content-specific confabulation. *Cortex*, 35: 163-182, 1999.
- BURGESS PW and SHALLICE T. Confabulation and the control of recollection. *Memory*, 4: 359-411, 1996.
- BUSCHKE H. Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6: 433-440, 1984.
- CERMAK LS, UHLY B, and REALE L. Encoding specificity in the alcoholic korsakoff patient. *Brain and Cognition*, 11: 119-127, 1980.

- CROVITZ HF and SCHIFFMAN H. Frequency of episodic memories as function of their ages. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 4: 517-18, 1974.
- DALLA BARBA G. Confabulation: Knowledge and recollective experience. *Cognitive Neuropsychology*, 10: 1-20, 1993a.
- DALLA BARBA G. Different patterns of confabulation. *Cortex*, 29: 567-581, 1993b.
- DALLA BARBA G. Recognition memory and recollective experience in alzheimer's disease. *Memory*, 5: 657-672, 1997.
- DALLA BARBA G. *Memory, consciousness and temporality*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2002.
- DALLA BARBA G and BOISSÉ M-F. Temporal consciousness and confabulation. Is the medial temporal lobe 'temporal'? *Cognitive Neuropsychiatry*, 15: 95-117, 2010.
- DALLA BARBA G, BOISSÉ M-F, BARTOLOMEO P, and BACHOUD-LÉVI A-C. Confabulation following rupture of posterior communicating artery. *Cortex*, 33: 563-570, 1997.
- DALLA BARBA G, CAPPELLETTI JY, SIGNORINI M, and DENES G. Confabulation: Remembering "another" past, planning "another" future. *Neurocase*, 3: 425-436, 1997.
- DALLA BARBA G, CIPOLOTTI L, and DENES G. Autobiographical memory loss and confabulation in korsakoff's syndrome: A case report. *Cortex*, 26: 525-534, 1990.
- DALLA BARBA G and DECAIX C. "do you remeber what you did on march 13 1985?" a case study of confabulatory hypermnesia. *Cortex*, 45: 566-574, 2009.
- DALLA BARBA G, MANTOVAN MC, TRAYKOV L, RIEU D, LAURENT A, and DEVOUCHE E. The functional locus of intrusions: Encoding or retrieval? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24: 633-641, 2002.
- DALLA BARBA G, NEDJAM Z, and DUBOIS B. Confabulation, executive functions and source memory in alzheimer's disease. *Cognitive Neuropsychology*, 16: 385-398, 1999.
- DALLA BARBA G, PARLATO V, IAVARONE A, and BOLLER F. Anosognosia, intrusions and "frontal" functions in alzheimer's disease and depression. *Neuropsychologia*, 33: 247-259, 1995.
- DALLA BARBA G and WONG C. Encoding specificity and intrusions in alzheimer's disease and amnesia. *Brain and Cognition*, 27: 1-16, 1995.

- DE LUCA J and CICERONE KD. Confabulation following aneurysm of the anterior communicating artery. *Cortex*, 27: 417-423, 1991.
- DELBECQ-DEROUESNÉ J, BEAUVOIS MF, and SHALLICE T. Preserved recall versus impaired recognition. *Brain*, 113: 1045-154, 1990.
- DEMERY JA, HANLON RE, and BAUER RM. Profound amnesia and confabulation following traumatic brain injury. *Neurocase*, 7: 295-301, 2001.
- DIAMOND BJ, DE LUCA J, and KELLEY SM. Memory and executive functions in amnesic and non-amnesic patients with aneurysms of the anterior communicating artery. *Brain*, 120: 1015-1025, 1997.
- DUBOIS B, SLACHEVSKY A, LITVAN I, and PILLON B. The fab. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55: 1621-1626, 2000.
- FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, and MCHUGH PR. "mini mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12: 189-198, 1975.
- GALTON F. Psychometric experiments. *Brain*, 2: 149-162, 1879.
- GARDINER JM and JAVA RI. Recollective experience in word and nonword recognition. *Memory and Cognition*, 18: 23-30, 1990.
- GARDINER JM and RICHARDSON-KLAVEHN A. Remembering and knowing. In Tulving E. and Craik F. (Eds.), *The oxford handbook of memory*. Oxford: Oxford University Press, 2000, pp. 229-44.
- GILBOA A, ALAIN C, STUSS DT, MELO B, and MOSCOVITCH M. Mechanism of spontaneous confabulations: A strategic retrieval account. *Brain*, 129: 1319-1414, 2006.
- GROBER E and BUSCHKE H. Genuine memory deficit in dementia. *Developmental neuropsychology*, 3: 13-36, 1987.
- HUPPERT F and PIERCY M. The role of trace strength in recency and frequency judgements by amnesic and control subjects. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 30: 347-354, 1978.
- IRLE E, WOWRA B, KUNERT HJ, and KUNZE S. Memory disturbances following anterior communicating artery rupture. *Annals of Neurology*, 31: 473-480, 1992.

- KAPUR N and COUGHLAN AK. Confabulation after frontal lobe dysfunction. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 43: 461-3, 1980.
- KERN R, VAN GROOP W, CUMMINGS J, BROWN W, and OSATO S. Confabulation in alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 19: 172-182, 1992.
- KLEIN SB, LOFTUS J, and KIHLMSTROM J. Memory and temporal experience. The effects of episodic memory loss on an amnesic patient's ability to remember the past and imagine the future. *Social Cognition*, 20: 353-379, 2002.
- KNOWLTON B and SQUIRE L. Remembering and knowing: Two different expressions of declarative memory. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory and Cognition*, 21: 699-710, 1995.
- KOPELMAN MD. Two types of confabulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 50: 1482-1487, 1987.
- KOPELMAN MD, GUINAN EM, and LEWIS PDR. Delusional memory, confabulation, and frontal lobe dysfunction: A case study in de clérambault's syndrome. *Neurocase*, 1: 71-77, 1995.
- KORSAKOFF SS. Etude médico-psychologique sur une forme des maladies de la mémoire. *Revue Philosophique*, 28: 501-530, 1889.
- LA CORTE V, GEORGE N, PRADAT P, and DALLA BARBA G. Distorted temporal consciousness and preserved knowing consciousness in confabulation: A case study. *Behavioral Neurology*, In press.
- LA CORTE V, SERRA M, ATTALI E, BOISSÉ M-F, and DALLA BARBA G. Confabulation in Alzheimer's disease and amnesia: A qualitative account and a new taxonomy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16: 967-974, 2010.
- LURIA AR. *The neuropsychology of memory*. New York: John Wiley, 1976.
- MERCER B, WAPNER W, GARDNER H, and BENSON F. A study of confabulation. *Archives of Neurology*, 34: 429-33, 1977.
- MOSCOVITCH M. Confabulation and the frontal systems: Strategic versus associative retrieval in neuropsychological theories of memory. In H.L. Roedinger and F.I. Craik (Eds.), *Varieties of memory and consciousness: Essay in honor of endel tulving*. Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum., 1989, pp. 133-160.

- MOSCOVITCH M. Confabulation. In Schacter D.L. (Ed.) *Memory distortion*. Cambridge: Harvard University Press, 1995, pp. 226-251.
- MOSCOVITCH M and MELO B. Strategic retrieval and the frontal lobes: Evidence from confabulation and amnesia. *Neuropsychologia*, 35: 1017-1034, 1997.
- NEDJAM Z, DALLA BARBA G, and PILLON B. Confabulation in a patient with frontotemporal dementia and in a patient with alzheimer's disease. *Cortex*, 36: 561-577, 2000.
- NEDJAM Z, DEVOUCHE E, and DAALLA BARBA G. Confabulation, but not executive dysfunction discriminate ad from frontotemporal dementia. *European Joiurnal of Neurology*, 11: 728-733, 2004.
- PAPAGNO C and MUGGIA S. Confabulation: Dissociation between everyday life and neuropsychological performance. *Neurocase*, 2: 111-118, 1996.
- REITAN RM. Validity of the trail making test as an indication of the organic damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8: 271-276, 1958.
- SANDSON J, ALBERT ML, and ALEXANDER M. Confabulation in aphasia. *Cortex*, 22: 621-626, 1986.
- SCHACTER DL and SLOTNICK SD. The cognitive neuroscience of memory distortion. *Neuron*, 44: 149-160, 2004.
- SCHNIDER A, GUTBROD K, and SCHROTH G. Memory without context: Amnesia with confabulations after infarction of the right capsular genu. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 61: 186-193, 1996.
- SCHNIDER A, VON DÄNIKEN C, and GUTBROD K. The mechanisms of spontaneous and provoked confabulations. *Brain*, 119: 1365-1375, 1996.
- STUSS DT, ALEXANDER MP, LIEBERMAN A, and LEVINE H. An extraordinary form of confabulation. *Neurology*, 28: 1166-1172, 1978.
- TALLAND GA. Confabulation in the wernicke-korsakoff syndrome. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 132: 361-381, 1961.
- TULVING E. Précis of elements of episodic memory. *The Behavioral and Brain Science*, 7: 223-268, 1984.
- TULVING E. Memory and consciousness. *Canadian Psychology*, 26: 1-12, 1985.

WEINSTEIN E and LYERLY O. Confabulation following brain injury. *Archives of General Psychiatry*, 18: 348-354, 1968.

WYKE M and WARRINGTON E. An experimental analysis of confabulation in a case of korsakoff's syndrome using a tachistoscopic method. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23: 327-333, 1960.

YONELINAS A. Components of episodic memory: The contribution of recollection and familiarity. *Philosophical Transactions of the Royal Society London B Biological Science*, 356: 1363-1374, 2001.

Table 1. Demographic data on confabulating patients

Patients	Sex	Age (years)	Education (years)	Etiology	Site of lesion
IG	F	50	8	ACoA aneurysm	Right Frontal
TA	M	40	19	Saccular aneurysm in the right internal carotid artery	Right Medial Temporal lobe including hippocampus
CM	F	63	8	Brain Tumor on the third ventricle	Non detectable specific structural brain lesions, (apart from the tumor)

Table 2. Neuropsychological Assessment

	IG	TA	CM	Comments
Intellectual efficiency				
MMSE	18/30	18/30	21/30	Controls' mean = 29, S.D.= 1.7 Centile = 90, IQ = 125
PM47	23/36	35/36	NT	
Semantic memory				
Naming	30/30	38/40	38/40	Pathological score < 35
PTT (words)	NT	38/40	NT	Pathological score < 35
Episodic memory				
Rey Figure	0/36	4/36	0/36	< 10 centile
FCRT				
Total free recall	NT	2/48	12/48	Controls' mean = 34.7, S.D = 4.9
Total cued recall	NT	9/48	46/48	Controls' mean = 11.6, S.D = 3.9
Number of intrusions	NT	27	4	
WMS III	Q I 67	NT	NT	< 10 centile
Executive functions				
Cognitive Estimate	NT	11	NT	Controls' mean = 3.6, S.D = 1.92
FAB	15	13/18	11/18	Controls' mean = 17.3, S.D = 0.8
TMT Part A	127''	NT	70''	Pathological score
TMT Part B	<i>abandon</i>	NT	197''	Pathological score
Category Fluency	14	9	21	Controls' mean = 36.8, S.D = 8.7
Letter Fluency	10	6	16	Controls' mean = 25.7, S.D = 6.3

Table 3. Patients' and normal controls' percentage of correct responses and confabulations (SD) on the Confabulation Battery. Normal controls produced no confabulations.

Domains	Normal Controls	Patients	
	Correct	Correct	Confab
Pers. Sem. Mem	96.5 (3)	53.8 (11.1)	29.9 (21.7)
Epis. Mem	100 (0)	36.9 (25.7)	54.1 (23)
Or. Time-PI	100 (0)	35.5 (30)	31.1 (16.8)
Lin. Sem. Mem.	88.9 (13.9)	91.1 (10.2)	0 (0)
Rec.Gen.Sem. Mem.	95.6 (3.9)	49 (20.4)	16.9 (15.6)
Con. Gen. Sem.Mem	88.9 (3.9)	77.5 (15.3)	4.6 (3.9)
His.Gen.Sem.Mem	100 (0)	62.2 (49.1)	15.5 (26.9)
Sem.Plans	88.9 (10.2)	59.2 (17.2)	6.6 (11.5)
Epis.Plans	97.8 (3.9)	42.8 (35.2)	40 (43.7)
IDK Semantic	100 (0)	71.1 (44.4)	28.8 (44.4)
IDK Episodic	100 (0)	60 (52)	35.5 (55.9)

Figure 1. Percentage of confabulations for each patient in the different domains on the Confabulation Battery

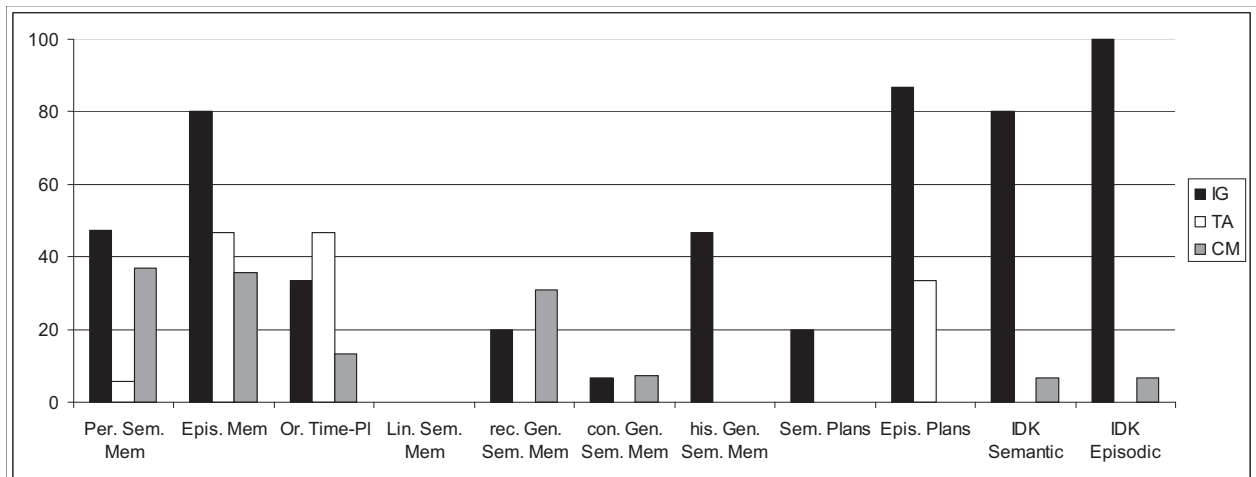
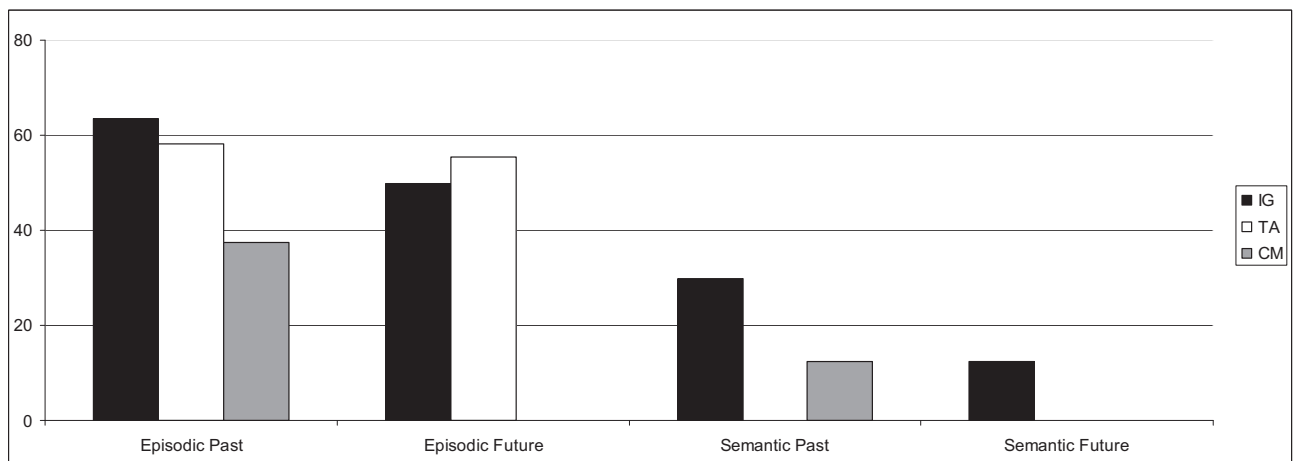


Table 4. Patients' and normal controls' mean scores (SD) on the Crovitz test.

Domains	Normal Controls	Patients
	Mean score (SD)	Mean score (SD)
Episodic Past	1.5 (0.2)	0.9 (0.2)
Episodic Future	1.6 (0.2)	0.6 (0.1)
Semantic Past	1.7 (0.3)	0.9 (0.4)
Semantic Future	1.5 (0.3)	0.8 (0.5)

Figure 2. Percentage of confabulations for each patient in the different domains of the Crovitz's Test



Appendix. The list of word used to cue episodic and semantic memories in the Crovitz Test

Episodic Past/Future	Semantic Past/Future
Train	Assassination
Mountain	Attack
Letter	Discovery
Money	Train
Cinema	War
Restaurant	President
Hospital	Revolution
Market	King

IV. DISCUSSION GENERALE

1. Architecture des systèmes de mémoire et faux souvenirs

L'ensemble des études réalisées dans le cadre de cette thèse avait pour objectif d'investiguer la relation entre mémoire épisodique et mémoire sémantique sous deux volets principaux : celui des symptômes négatifs, comme les oublis, et celui des symptômes positifs, comme la confabulation.

Nous nous sommes d'abord intéressés à la relation entre ces deux systèmes de mémoire d'un point de vue neuropsychologique et neurophysiologique à l'aide de la MEG. Les résultats de notre première étude révèlent une relation de dépendance entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique sur le plan comportemental, démontrant que la reconnaissance d'un visage célèbre en mémoire épisodique est influencée par l'information sémantique associée au visage. Nos résultats d'un point de vue neurophysiologique révèlent une dissociation claire entre les corrélats neuronaux de la récupération en mémoire épisodique liés à un visage connu et ceux liés aux visages inconnus. La reconnaissance d'un visage célèbre en mémoire épisodique serait liée à une activité cérébrale au niveau des capteurs temporaux à prédominance droite, présentant une certaine similarité avec l'activité cérébrale liée à la tâche de catégorisation sémantique, réalisée pendant l'encodage. En revanche, la reconnaissance des visages inconnus serait liée à une activité plus focale, au niveau pariéto-occipital gauche. La dissociation des effets old/new pour les visages connus et inconnus, pourrait être considérée comme la signature électrophysiologique de l'interdépendance entre ces deux systèmes de mémoire. L'originalité de cette première étude réside dans le fait d'avoir utilisé la MEG pour l'étude de la relation entre ces deux systèmes de mémoire, qui avait été principalement investiguée jusqu'à présent en utilisant la technique de l'EEG. En outre, nous avons montré, sur des données préliminaires, qu'il serait possible de caractériser le pattern spatio-temporel des structures corticales profondes, en particulier de l'hippocampe, en fonction du système de mémoire impliqué. Dans notre deuxième étude neurophysiologique, nous avons utilisé le même paradigme expérimental que dans la première étude, dans le but d'étudier la relation entre les systèmes de mémoire sémantique et épisodique dans la Maladie d'Alzheimer. Cette pathologie est caractérisée par un trouble de la mémoire épisodique au premier plan au stade léger de la maladie, vis-à-vis d'une mémoire sémantique relativement préservée. Bien que différents travaux aient montré la présence d'un déficit de mémoire sémantique dès les premiers stades de la maladie, moins d'attention a été portée sur l'étude de la relation entre

ces systèmes de mémoire dans la MA. D'un point de vue neuropsychologique, nos résultats mettent en évidence une perturbation des systèmes de mémoire épisodique mais aussi sémantique ainsi que de leur relation. En particulier, même si les patients démontrent une facilitation dans la reconnaissance des visages célèbres par rapport aux visages inconnus, de la même manière que les sujets sains, ils produisent significativement plus de fausses reconnaissances pour les visages connus que pour les inconnus. L'information sémantique associée au visage peut donc faciliter la reconnaissance épisodique de ces visages, mais dans le cas de la MA la mémoire sémantique peut interférer avec la récupération contextuelle de l'information épisodique préalablement apprise (ex. avoir vu le visage dans la liste présentée auparavant). D'autres études ont démontré que l'interférence de l'information sémantique dans le rappel des informations épisodiques est à l'origine de la production des distorsions mnésiques (De Anna, 2008 ; Attali, 2009). Notre pattern de résultats pourrait trouver une explication dans le cadre des théories qui considèrent les fausses reconnaissances comme le résultat d'un déficit de récupération. En particulier, en accord avec le modèle proposée par Dennis et Humphreys (2001) (*Bind Cue Decide Model of Episodic Memory, BCMDE*), les fausses reconnaissances peuvent être expliquées par le fait que lors de la récupération d'un item, le contexte expérimental dans le quel l'item a été encodé ainsi que les différents contextes dans lesquels cet item a été précédemment rencontré se superposent. Ainsi la reconnaissance d'un item se ferait dans un contexte 'bruité' et la récupération correcte de cet item dépendrait donc de la capacité du sujet à discriminer la source des contextes d'apprentissage. Bien que le modèle *BCMDE* soit principalement basé sur des travaux ayant utilisé des stimuli verbaux, nous suggérons que ce type de modèle pourrait également convenir à l'explication des fausses reconnaissances dans le cadre des visages célèbres, étant donnée la variété des contextes dans lesquels on peut rencontrer ce type de stimuli. L'analyse des champs magnétiques évoqués enregistrés pendant la tâche de mémoire sémantique et épisodique nous a permis de caractériser une altération des processus neurophysiologiques sous-jacents à la récupération en mémoire sémantique ainsi que la signature neurophysiologique des déficits de récupération en mémoire épisodique caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. En particulier, nous avons caractérisé une activité précoce au niveau des capteurs fronto-temporaux gauches pour la tâche de mémoire sémantique ainsi qu'une activité se déployant au niveau frontal pour la reconnaissance en mémoire épisodique des visages connus, qui pourrait être liée à des processus de récupération basés sur la familiarité ou à des processus de type stratégique pour la reconnaissance de ce type de visages. En ce qui concerne la reconnaissance des visages inconnus, nous avons mis en évidence un pattern

d'activation se déployant aux niveaux des capteurs antérieurs dans les premières fenêtres temporelles ainsi qu'une activité tardive postérieure au niveau occipital. L'ensemble de ces résultats suggère l'existence d'une réorganisation fonctionnelle des processus neurophysiologiques sous-jacents à la récupération en mémoire épisodique et sémantique, probablement liée à des mécanismes de compensation mis en œuvre par les patients atteints de MA pour faire face aux troubles mnésiques. Il semble important de souligner que bien que quelques études aient montré la présence d'altération de l'effet old/new dans la MA (Tendolkar et al., 1999), la plupart des travaux ont mis en évidence une absence de l'effet old/new par rapport aux sujets sains (Walla et al., 2005). Néanmoins, différents travaux ont également démontré la modulation des composantes liées au traitement sémantique dans la MA, telle que la N400 (Olichney et al., 2002).

L'originalité de notre approche consiste donc dans la mise en évidence d'une physiopathologie, qui pourrait être caractéristique du dysfonctionnement des systèmes de mémoire dans le cadre de la MA au stade léger. Comme nous l'avons vu, la mémoire est une fonction cognitive caractérisée par un grand dynamisme, dans son fonctionnement ainsi que dans son dysfonctionnement. Pour une meilleure compréhension des troubles mnésiques, par exemple dans le cadre de la MA, il ne faut donc pas seulement considérer les symptômes négatifs comme les oublis, mais également les symptômes positifs comme les fausses reconnaissances, produites dans la reconnaissance des visages connus dans le cadre de notre étude. Les troubles de mémoire, comme nous l'avons montré, peuvent donc être sous-tendus par une activité cérébrale caractéristique de la pathologie, qui pourrait représenter le corrélat neural des processus de réorganisation fonctionnelle mis en place par les patients face à une mémoire altérée. Les études en neuroimagerie devraient donc de plus en plus tenir compte de ce dynamisme de la mémoire, en cherchant non seulement à mettre en évidence l'absence de certaines activations chez les patients par rapport aux sujets sains, mais aussi en essayant de mettre en évidence un réseau neuronal caractéristique, qui sous-tendrait les déficits mnésiques. En effet, la mémoire n'est pas un système passif, qui enregistre, stocke et récupère des informations chez les sujets sains et qui perd tout simplement le fonctionnement de ces processus dans la pathologie. Les pertes de mémoire sont souvent accompagnées de symptômes positifs sur le plan neuropsychologique ainsi que de processus de réorganisation fonctionnelle sur le plan cérébral.

Ce type d'approche nous a amené à nous intéresser à l'étude d'un type particulier de distorsion mnésique : la confabulation. L'ensemble de nos études ont été réalisées dans le

cadre théorique de la *Memory Consciousness and Temporality Theory* proposée par Dalla Barba en 2002.

Selon ce modèle la confabulation n'est pas un pur déficit mnésique mais elle représente une condition pathologique caractérisée par un dysfonctionnement de la conscience et en particulier de la conscience temporelle. La conscience temporelle permet à l'individu d'être conscient de son passé ainsi que de son présent et de son futur. Les patients confabulateurs possèdent toujours une conscience temporelle, mais qui dysfonctionne. L'ensemble de nos études réalisées sur la confabulation démontre que ce symptôme peut contaminer le système de mémoire épisodique et le système de mémoire sémantique.

Dans la première étude, nous avons analysé le contenu des confabulations produites par un groupe de patients atteints de la MA et un groupe de patients amnésiques et nous avons proposé une nouvelle classification des confabulations produites en mémoire épisodique et sémantique. L'étude de la confabulation peut nous apporter des informations concernant l'organisation des systèmes mnésiques. En particulier, notre étude de cas confirme le fait que la confabulation peut être sélective aux domaines de la mémoire épisodique, et plus particulièrement, dans le cadre de la MCTT, aux domaines de la conscience temporelle.

Le patient TA est affecté par un syndrome amnésico-confabulatoire sévère et sélectif aux domaines de la conscience temporelle, en revanche sa production confabulatoire ne contamine jamais les domaines des connaissances sémantiques et en particulier les domaines de la conscience du savoir (i.e capacité de récupérer une information en mémoire sémantique ainsi que de prévoir des événements publics ou sémantiques dans un futur impersonnel). De plus TA démontre un défaut d'ordre temporel à la tâche de reconnaissance continue, en accord avec les résultats obtenus par les différentes études de Schnider et collaborateurs (2008 pour une revue).

Les observations de cas cliniques rapportées dans notre étude de cas multiples révèlent que la sélectivité de la confabulation peut concerner le type d'information (épisodique ou sémantique), comme dans le cas du patient TA, mais aussi le contexte temporel (passé ou futur), comme dans le cas de la patiente CM, qui démontre un pattern sélectif de la confabulation dans la dimension temporelle du passé, épisodique et sémantique. La patiente IG démontre quant à elle un pattern diffus du syndrome confabulatoire, qui affecte la récupération des différents types d'information ainsi que les différents contextes temporels, démontrant ainsi un dysfonctionnement de la conscience temporelle et de la conscience du savoir. L'ensemble de ces résultats confirme d'une part l'organisation hiérarchique des systèmes de mémoire épisodique et sémantique, qui s'étend au fonctionnement des systèmes

de conscience. D'autre part, ils ouvrent la réflexion sur les rapports étroits entre mémoire, conscience et temporalité.

2. Mémoire, Conscience et Temporalité

L'étude de la relation entre mémoire et temporalité semble donc être nécessaire pour une meilleure compréhension des déficits mnésiques, en particulier de la confabulation et de l'amnésie classique. Les patients confabulateurs possèdent une temporalité personnelle altérée, qui considère les traces mnésiques plus stables, comme les habitudes et les activités routinières de la vie quotidienne, dans un contexte spatio-temporel spécifique. Ainsi, si l'on demande à un patient confabulateur hospitalisé ce qu'il a fait la veille ou bien ce qu'il va faire le lendemain, il pourra nous répondre qu'il est allé faire les courses et que le lendemain il ira travailler. Dans la taxonomie que nous proposons à l'issue de la troisième étude, ce type de confabulation est appelé 'Habits confabulations'. Elles représentent le type de confabulation majoritairement produit par des patients de différentes étiologies neurologiques. De nombreuses observations sur le plan clinique, comme notre patient TA décrit dans l'étude 4, démontrent que le contenu des confabulations est souvent plausible et consiste en de vrais épisodes de vie quotidienne, qui sont mal placés dans le temps et dans l'espace. En d'autres termes, pour faire face à leur mémoire altérée, les patients utilisent les souvenirs les plus stables de leur passé dans la situation actuelle, dans laquelle ces informations ne sont plus pertinentes.

D'autre part, dans l'amnésie classique on assiste à une perte de la temporalité personnelle, car les patients ne sont pas seulement incapables de se souvenir de leur passé mais ils sont également désorientés dans le présent et incapables de se projeter dans une dimension future personnelle (Tulving, 1985). On doit à Tulving la proposition d'un premier modèle intégratif entre les systèmes de mémoire, les différentes formes de conscience et la temporalité. Il postule en effet l'existence de différents types de conscience, chacun lié à un système de mémoire. La conscience auto-noétique permet à l'individu de prendre conscience de sa propre existence dans la récupération des souvenirs de son propre passé. Elle caractérise la mémoire épisodique. La conscience noétique permet à l'individu d'être conscient des connaissances impersonnelles sur le monde. Elle caractérise la mémoire sémantique. A ces deux types de conscience s'oppose la conscience anoétique, qui est une sorte de 'non conscience' caractéristique de la mémoire procédurale. Dans des travaux successifs, Tulving intègre la notion de temporalité au système de mémoire épisodique et à la conscience auto-noétique, qui

est donc considérée comme la capacité de l'individu d'être conscient de son propre passé, mais aussi de pouvoir se projeter dans un futur personnel. L'auteur propose le terme de 'chronestésie' pour définir un temps subjectif, qui permet à l'individu de voyager sur un axe temporel du passé au futur (Tulving, 2002). L'étude des relations entre mémoire et temporalité a également fait l'objet de travaux variés et de réflexions de différents philosophes dans le cadre de la phénoménologie classique. En particulier, au cœur de ces réflexions se trouve la question de la relation entre les trois dimensions de la temporalité : passé, présent et futur. Dans ce cadre, Jean-Paul Sartre (1943) définit les principes généraux à la base de la phénoménologie de la temporalité. D'après sa conception *'La temporalité est évidemment une structure organisée et ces trois prétendus 'éléments' du temps : passé, présent, avenir, ne doivent pas être envisagés comme une collection de data dont il faut faire la somme mais comme des moments structurés d'une synthèse originelle'*. Bergson dans son ouvrage *'Matière et Mémoire'* (1896) tente de mettre en relation le passé avec le présent. D'après lui, le passé ne cesse pas d'exister dans le présent, mais il arrête tout simplement d'agir. Le modèle proposé par Dalla Barba (2002) rejoint la position de Sartre, car le passé est considéré comme une structure subordonnée de la temporalité globale, dans le cadre de ce modèle. Ainsi l'investigation du passé, qui consiste en l'étude de la 'mémoire' dans le sens plus commun du terme nous amènera forcément à l'étude des deux autres dimensions temporelles, le présent et le futur. En revanche, selon Dalla Barba (2002), une des principales difficultés de la thèse de Bergson, réside dans le manque de définition des mécanismes impliqués dans la liaison du passé au présent. La relation spécifique entre le passé et le présent constitue selon sa théorie *'le paradoxe de la trace mnésique'*. Le paradoxe de la trace mnésique consiste à déterminer l'origine du souvenir à partir d'éléments appartenant au présent. Par exemple, si je perçois un verre sur ma table aujourd'hui à une heure déterminée, en revoyant le même verre le lendemain, je pourrai me rappeler de cet événement comme appartenant au passé. En revanche, la dimension du passé n'est pas liée à l'objet 'verre' en soi. Dans la formulation théorique proposée par Dalla Barba, la plupart des théories de la mémoire considèrent la dimension du passé comme étant liée à l'objet du souvenir pour constituer la 'trace mnésique'. Néanmoins d'après le modèle de la MCTT, les traces mnésiques ne contiennent aucune information concernant la temporalité comme nous l'avons vu dans le chapitre 3. Ainsi l'individu possède la capacité de considérer les différents objets dans une dimension temporelle grâce à l'intervention de la conscience temporelle (ex : le stylo que j'ai acheté hier, que j'utilise aujourd'hui et que j'utiliserai demain), qui adresse l'unicité de l'objet de conscience (ce stylo déterminé). D'autre part, les objets peuvent également être considérés

dans une dimension atemporelle (ex. le stylo qui fait partie de la catégorie sémantique à laquelle tous les stylos appartiennent) et dans ce cas c'est la conscience du savoir, qui intervient et qui adresse la multiplicité de l'objet de la conscience (un stylo indéterminé). La conscience dans le cadre du modèle de la MCTT est vue comme une dimension active et directement liée à son objet : la conscience est donc directement conscience de quelque chose (l'objet de conscience).

Le lien entre mémoire et temporalité a également été conceptualisé en termes de voyage mental temporel, ou *Mental Time Travel*, en reprenant le concept de chronestésie proposé par (Tulving, 2002). Dans ce cadre, la récupération des souvenirs en mémoire épisodique se ferait grâce à la capacité de l'individu de 'voyager' dans le passé et dans la reviviscence des expériences passées (Suddendorf & Corballis, 1997). Cette capacité à voyager dans le temps permet aussi à l'individu de se projeter dans un futur personnel. Dans les dernières années, un nombre croissant de travaux se sont intéressés à déterminer les bases neurales sous-jacentes à la récupération des souvenirs en mémoire épisodique et la capacité de projection d'événements personnels dans le futur à l'aide de l'IRMf. (Addis, Wong, & Schacter, 2007; D'Argembeau, Ortoleva, Jumentier, & M., 2010; D'Argembeau et al., 2007; Race, Keane, & Verfaellie, 2011; Viard et al., 2011; Weiler, Suchan, & Daum, 2010). Certains de ces travaux réalisés chez les sujets sains ont démontré un réseau neuronal commun à la récupération des événements du passé ainsi que dans la projection du futur personnel, principalement au niveau du lobe temporal médial et en particulier de l'hippocampe (Addis et al., 2007). L'étude de Viard et al. (2011) démontre un réseau neuronal commun au niveau de l'hippocampe, du cortex cingulaire, du précuneus et du cortex préfrontal, avec un réseau plus spécifique à la récupération en mémoire épisodique situé au niveau hippocampique et dans les régions occipitales, et des activations spécifiques à la projection dans le futur épisodique, au niveau du gyrus frontal inférieur et du cortex temporal latéral, régions également impliquées dans la mémoire sémantique. Une étude comportementale récente corrobore ce type de résultats en démontrant que des patients amnésiques, caractérisés par des lésions au niveau du lobe temporal médial, présentent des déficits de récupération en mémoire épisodique, ainsi que dans la projection épisodique dans le futur (Race, 2011). Toutefois, comme nous l'avons vu précédemment, la projection d'événements dans le futur peut concerner une dimension personnelle ou une dimension impersonnelle relative à la prévision d'événements sémantiques dans un futur impersonnel. Nous avons par ailleurs montré une nette dissociation entre ces deux dimensions chez le patient TA, qui démontrait une altération sélective des capacités de récupération et de projection d'événements personnels, vis-à-vis d'une capacité de rappel

préservée en mémoire sémantique ainsi que dans la projection dans un futur impersonnel. Une étude récente réalisée en IRMf (D'Argembeau, 2010) a directement comparé les activations cérébrales liées à ces deux types de projection dans le futur, personnel et impersonnel. Les résultats de cette étude démontrent que la projection d'événements dans un futur personnel serait liée à une activité plus importante dans les régions du cortex préfrontal médial et du cortex cingulaire postérieur. De plus, ces deux régions cérébrales seraient également activées dans une deuxième tâche impliquant la récupération d'informations liées à la connaissance de soi. La plupart de ces travaux démontrent l'existence de réseaux neuronaux spécifiques et communs à la récupération des souvenirs personnels du passé ainsi que dans la projection des événements dans un futur personnel. Un réseau commun aux deux types de récupération semble être situé au niveau du lobe temporal médial. Comme nous l'avons décrit dans le chapitre 3, le locus lésionnel le plus souvent rencontré dans la confabulation est situé au niveau du cortex frontal et en particulier au niveau du cerveau basal antérieur (Schnider, 2008), en revanche le lobe temporal médial semble être relativement préservé dans la confabulation. Cette structure pourrait donc représenter le corrélat neural de la conscience temporelle. Ainsi l'intégrité du LTM serait nécessaire pour l'existence de la conscience temporelle ; pour son fonctionnement chez les sujets sains ainsi que pour son dysfonctionnement chez les patients confabulateurs (Dalla Barba, 2010).

3. Conclusions et Perspectives

En conclusion, l'ensemble des travaux présentés dans cette thèse confirment que l'étude de la relation entre les systèmes mnésiques doit tenir compte de différentes formes de conscience, liées à chaque système de mémoire. Le lien entre mémoire et conscience renvoie à la relation entre mémoire et temporalité. Nous avons expliqué que cette notion de temporalité est intrinsèque à la mémoire épisodique, dans la capacité du sujet de se rappeler de son passé ainsi que dans sa capacité à se projeter dans un futur personnel. Bien que le système de mémoire sémantique soit considéré comme le système contenant des connaissances générales sur le monde indépendamment du contexte spatio-temporel d'acquisition, il est également lié à une notion de temporalité, de type impersonnel, impliquée dans la capacité de l'individu de projeter des événements de type sémantique dans le futur. Le lien entre mémoire, conscience et temporalité recouvre donc un intérêt majeur d'un point de vue cognitif, pour l'étude de l'organisation et du fonctionnement des systèmes mnésiques mais aussi d'un point de vue

clinique, pour une meilleure compréhension des pathologies de la mémoire, comme la confabulation.

Dans un contexte de mise en perspective des travaux présentés dans ce travail, nous finaliserons tout d'abord l'analyse en reconstruction de sources avec le modèle DBA, sur les sujets âgés sains, dont nous avons présenté des résultats préliminaires. Cette analyse sera donc réalisée en prenant en compte les anatomies cérébrales individuelles. En outre, ce type d'analyse sera également réalisé dans le cadre de la deuxième étude comparative entre le groupe de sujets sains et les patients atteints de MA. Lors de mon travail de thèse j'ai de plus enregistré en MEG un groupe de 6 patients atteints de Démence sémantique en utilisant la tâche de reconnaissance des visages. L'analyse des données obtenues chez ces patients devra être réalisée dans le futur pour comparer les réorganisations neurophysiologiques dans la DS et la MA.

Concernant la deuxième partie expérimentale, nous souhaiterions réaliser une étude comparative entre un groupe de patients confabulateurs et un groupe de patients amnésiques sans confabulation axée sur la comparaison des deux groupes dans deux tâches d'évaluation du déficit de la temporalité (la tâche Multiple/Unique et la tâche de reconnaissance continue proposée par le Pr Armin Schnider). Ces données sont en cours d'acquisition au sein de notre équipe.

En outre, nous envisageons de comparer les caractéristiques de déconnexion des fibres de la substance blanche présentées chez le patient TA, à celles d'un groupe de patients amnésiques présentant une lésion anatomique comparable et celles d'un groupe de sujets sains de contrôle. A plus long terme, nous compléterons également une étude de corrélation anatomo-clinique actuellement en cours concernant la corrélation entre le volume hippocampique et le degré de confabulation chez des patients atteints de MA à différents stades de la maladie. Lors de mon stage post-doctoral, que je réaliserai au sein du même laboratoire, je serai formée au traitement des données de connectivité fonctionnelle en MEG, pour l'étude des patients atteints de différentes pathologies mnésiques. Dans mes recherches futures, je souhaiterai également me former à la technique de l'IRMf, pour l'étude des bases neurales impliquées dans la relation entre mémoire et temporalité.

Bibliographie

- Addis, D. R., Wong, A. T., & Schacter, D. L. (2007). Remembering the past and imaging the future: Common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia*, *45*, 1363-1377.
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioral and Brain Sciences*, *22*, 425-444.
- Aguirre, G. K., Detle, J. A., Alsup, D. C., & D'Esposito, M. (1996). The parahippocampus subserves topographical learning in man. *Cerebral Cortex*, *6*, 823-829.
- Alexander, M. P., & Freedman, M. (1984). Amnesia after anterior communicating artery aneurysm rupture. *Neurology*, *34*, 752-757.
- Allan, K., Wilding, E., & Rugg, M. D. (1998). Electrophysiological evidence for dissociable processes contributing to recollection. *Acta Psychologica*, *98*, 231-252.
- Ally, B. A., Waring, J. D., Beth, E. H., McKeever, J. D., Milberg, W. P., & Budson, A. E. (2008). Aging memory for pictures: Using high-density event-related potentials to understand the effect of aging on the picture superiority effect. *Neuropsychologia*, *46*, 679-689.
- Angel, L., Fay, S., Bouazzaoui, B., Granjon, L., & Isingrini, M. (2009). Neural correlates of cued recall in young and older adults: An event-related potential study. *Neuroreport*, *20*, 75-79.
- Angel, L., Fay, S., & Isingrini, M. (2010). Exploration électrophysiologique de la mémoire épisodique dans le vieillissement normal. *L'année psychologique*, *110*, 595-628.
- Aristotle. (2002). *Parva naturalia*. Milano: Bonpiani.
- Atkinson, R. C., Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American*, *225*, 82-90.
- Attal, Y., Bhattacharjee, M., Yelnik, J., Cottureau, B., Lefèvre, J., Okada, Y., et al. (2007). Modeling and detecting deep brain activity with meg & eeg. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 4937-4940.
- Attal, Y., Burkhrad, M., & A., F. (2011). Head models and dynamic causal modeling of subcortical activity using meg and eeg data. *Rev. Neurosci, in Press*.
- Attali, E., De Anna, F., Dubois, B., & Dalla Barba, G. (2009). Confabulation in alzheimer's disease: Poor encoding and retrieval of over-learned information. *Brain*, *132*, 204-212.
- Attali, E., La Corte, V., & Dalla Barba, G. (2010). Les distorsions mnésiques: Modèles explicatifs, état de l'art. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*, *2*, 41-53.
- Auchterlonie, S., Phillips, N. A., & Chertkow, H. (2002). Behavioral and electrical brain measures of semantic priming in patients with alzheimer's disease: Implications for access failure versus deterioration hypotheses. *Brain Cogn*, *48*(2-3), 264-267.
- Bäckman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in alzheimer's disease. *Brain*, *124*.
- Baddeley, A. (1982). Domains of recollection. *Psychological Review*, *89*, 708-729.
- Baddeley, A., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-90). New York: Academic Press.
- Baddeley, A., & Wilson, B. (1986). Amnesia, autobiographical memory and confabulation. In D.C. Rubin (Ed.), *Autobiographical memory* (pp. 225-252). Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, *4*, 417-423.

- Balota, D. A., Cortese, M. J., Duchek, J. M., Adams, D., Roediger III, H. L., McDermott, K. B., et al. (1999). Veridical and false memories in healthy older adults and in dementia of the alzheimer's type. *Cognitive Neuropsychology*, *16*(3/4/5), 361-384.
- Barbeau, E. J., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., Ceccaldi, M., & Poncet, M. (2005). Preserved visual recognition memory in an amnesic patient with hippocampal lesions. *Hippocampus*, *15*, 587-596.
- Barret, S., & Rugg, M. D. (1989). Event-related potentials and the semantic matching of faces. *Neuropsychologia*, *27*, 913-922.
- Barret, S., & Rugg, M. D. (1990). Event-related potentials and semantic matching of pictures. *Brain and cognition*, *14*, 201-212.
- Bartok, J. A., Wilson, C. S., Giordani, B., Keys, B. A., Persad, C. C., Foster, N. L., et al. (1997). Varying patterns of verbal recall, recognition and response bias with progression of alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, *4*, 266-272.
- Belliard, S., Bon, L., Lemoal, S., Jonnin, P.-Y., Verceletto, M., & Lebaill, B. (2007). La démence sémantique. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil*, *5*(2), 127-138.
- Benson, D. F., Djenderedjian, A., Miller, B. L., Pachana, N. A., Chang, L., Itty, L., et al. (1996). Neural basis of confabulation. *Neurology*, *46*, 1239-1243.
- Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996). Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *8*, 551-565.
- Bentin, S., & Deouell, L. (2000). Structural encoding and identification in face processing: Erp evidence for separate mechanisms. *Cogn Neuropsychol.*, *17*(1), 35-55.
- Berendse, H. W., Verbunt, J. P. A., Scheltens, P., van Dijk, B. W., & Jonkman, E. J. (2000). Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in alzheimer's disease: A pilot study. *Clin. Neurophysiol.*, *111*, 604-612.
- Bergson, H. (1889). *Essai sur les données immédiates de la conscience*. Paris: Alcan.
- Bergson, H. (1896). *Matière et mémoire*. Paris: Alcan.
- Berlyne, N. (1972). Confabulation. *British Journal of Psychiatry*, *120*, 31-39.
- Bernard, F., Bullmore, E., Graham, K., Thompson, S., Hodges, J., & Fletcher, P. (2004). The hippocampal region is involved in successful recognition of both remote and recent famous faces. *Neuroimage*, *22*(4), 1704-1714.
- Binder, J. R. (1997). Neuroanatomy of language processing studied with functional mri. *Clinical Neuroscience*, *4*, 87-94.
- Boehm, S. G., & Paller, K. A. (2006). Do i know you? Insights into memory for faces from brain potentials. *Clin EEG Neurosci*, *37*, 322-329.
- Bölte, J., Schulz, C., & Dobel, C. (2010). Processing of existing, synonymous, and anomalous german derived adjectives: An meg study. *Neurosci Lett.*, *469*(1), 107-111.
- Bonhoeffer, K. (1904). Der korsakowsche symptomenkomplex in seinen beziehungen zu den verschiedenen krankheitsformen. *Allgemeine Zeitung Psychiatrie*, *61*, 744-752.
- Brandt, J., Crorwin, J., & Krafft, L. (1992). Is verbal recognition memory really different in huntington's and Alzheimer's disease??. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *14*, 773-784.
- Bruce, V., & Young, A. W. (1986). Understanding face recognition. *British journal of psychology*, *77*, 305-327.
- Buckner, R. L., & Tulving, E. (1995). Neuroimaging studies of memory: Theory and recent pet results. In F. B. J. Grafman (Ed.), *Handbook of neuropsychology* (Vol. 10, pp. 439-466). Amsterdam: Elsevier.
- Budson, A. E., Daffner, K. R., Desikan, R., & Schacter, D. L. (2000). When false recognition is unopposed by true recognition: Gist-based memory distortion in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *14*(2), 277-287.

- Budson, A. E., Desikan, R., Daffner, K. R., & Schacter, D. L. (2001). Perceptual false recognition in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *15*, 230-243.
- Budson, A. E., Sullivan, A. L., Daffner, K. R., & Schacter, D. L. (2003). Semantic versus phonological false recognition in -aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, *51*, 251-261.
- Budson, A. E., Sullivan, A. L., Mayer, E., Daffner, K. R., Black, P. M., & Schacter, D. L. (2002). Suppression of false recognition in alzheimer's disease and in patients with frontal lobe lesions. *Brain*, *125*, 2750-2765.
- Burgess, A., & Gruzelier, J. (1997). Localization of word and face recognition memory using topographical eeg. *Psychophysiology*, *34*, 7-16.
- Burgess, P. W., & McNeil, J. E. (1999). Content-specific confabulation. *Cortex*, *35*, 163-182.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Bizarre response, rule detection and frontal lobe lesions. *Cortex*, *32*, 241-259.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Confabulation and the control of recollection. *Memory*, *4*, 359-411.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, *6*, 433-440.
- Butters, N. (1987). Procedural learning in dementia: A double dissociation between alzheimer and huntington's patients on verbal priming and motor skill learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *9*, 68-69.
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I. R., & Moscovitch, M. (2008). The parietal cortex and episodic memory: An attentional account. *Nat. Rev. Neurosci*, *9*(8), 613-625.
- Cabeza, R., Dolcos, F., Graham, R., & Nyberg, L. (2002). Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *NeuroImage*, *16*, 317-330.
- Cabeza, R., Kapur, S., Craik, F. I. M., Mcintosh, A. R., Houle, S., & Tulving, E. (1997). Functional neuroanatomy of recall and recognition: A pet study of episodic memory. *Journal of Cognitive Neurosciences*, *9*, 277-288.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition ii: An empirical review of 275 pet and fmri studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*(1), 1-47.
- Campo, P., Maestú, F., Ortiz, T., Capilla, A., Fernández, S., & Fernández, A. (2005). Is medial temporal lobe activation specific for encoding long-term memories? *Neuroimage*, *25*, 34-42.
- Castaneda, M., Ostrosky-Solis, F., Pérez, M., Bobes, M. A., & Rangel, L. E. (1997). Erp assessment of semantic memory in alzheimer's disease. *International journal of psychophysiology*, *27*, 201-214.
- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2012). *Atlas of human brain connections*. Oxford: Oxford University Press.
- Cermak, L. S., Uhly, B., & Reale, L. (1980). Encoding specificity in the alcoholic korsakoff patient. *Brain and Cognition*, *11*, 119-127.
- Chainay, H. (2005). Déficit de la mémoire sémantique dans la démence de type alzheimer. In A.-M. Ergis, M.-C. Gély-Nargeot & M. Van Der Linden (Eds.), *Les troubles de la mémoire dans la maladie d'alzheimer* (pp. 147-171). Marseille: Solal.
- Chapman, R. M., Nowlis, G. H., McCrary, J. W., Chapman, J. A., Sandoval, T. C., Guillily, M. D., et al. (2007). Brain event-related potentials: Diagnosing early stage Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, *28*, 194-201.
- Chee, M. W., O'Craven, K. M., Bergida, R., Rosen, B. R., & Savoy, R. L. (1999). Auditory and visual word processing studied with fmri. *Hum Brain Mapp*, *7*, 15-28.
- Cheng, P.-J., & Pai, M.-C. (2010). Dissociation between recognition of familiar scenes and of faces in patients with very mild Alzheimer disease: An event-related potential study. *Clin. Neurophysiol.*, *121*, 1519-1525.

- Chupin, M., Hammers, A., Liu, R., Burdett, J., Colliot, O., Bardin, E., et al. (2009). Fast and fully automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid anatomic and probabilistic constraints: Method and validation on controls and patients with hippocampal atrophy. *NeuroImage*, *46*, 749-761.
- Ciaramelli, E. (2008). The role of ventromedial prefrontal cortex in navigation: A case of impaired wayfinding and rehabilitation. *Neuropsychologia*, *46*, 2099-2105.
- Ciaramelli, E., & Spaniol, J. (2009). Ventromedial prefrontal damage and memory for context: Perceptual versus semantic features. *Neuropsychology*, *23*, 649-657.
- Claparède, E. (1911). Récognition et moïte. *11*, 79-80.
- Conway, M. A., & Tacchi, P. C. (1996). Motivated confabulation. *Neurocase*, *2*, 325-339.
- Cooper, J., Shanks, M., & Venneri, A. (2006). Provoked confabulations in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *44*, 1697-1707.
- Craik, F. I. M., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *11*, 671-684.
- Craik, F. I. M., & Tulving, E. (1975). Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, *104*, 268-294.
- Crovitz, H. F., & Schiffman, H. (1974). Frequency of episodic memories as function of their ages. *Bulletin of the Psychonomic Society*, *4*, 517-518.
- Curran, T. (2004). Effects of attention and confidence on the hypothesized erp correlates of recollection and familiarity. *Neuropsychologia*, *42*, 1088-1106.
- Curran, T., & Doyle, J. (2010). Picture superiority doubly dissociates the erp correlates of recollection and familiarity. *Journal of Cognitive Neurosciences*, *23*(5), 1247-1262.
- Curran, T., & Hancock, J. (2007). The fn400 indexes familiarity-based recognition of faces. *Neuroimage*, *36*, 464-471.
- Curran, T., Schacter, D. L., Johnson, M. K., & Spinks, R. (2001). Brain potentials reflect behavioral differences in true and false recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *13*(2), 201-216.
- D'Argembeau, A., Ortoliva, C., Jumentier, S., & Van der Linden, M. (2010). Component processes underlying future thinking. *Mem Cognit*, *38*, 809-819.
- D'Argembeau, A., Ruby, P., Collette, F., Degueldre, C., Baeteau, E., Luxen, A., Maquet, P., Salmon, E. (2007). Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective taking. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*, 935-944.
- Dab, S., Morais, J., & Frith, C. (2004). Comprehension, encoding, and monitoring in the production of confabulation in memory: A study with schizophrenic patients. *Cognitive Neuropsychiatry*, *9*, 153-182.
- Dalla Barba, G. (1993). Confabulation: Knowledge and recollective experience. *Cognitive Neuropsychology*, *10*(1), 1-20.
- Dalla Barba, G. (1993). Different patterns of confabulation. *Cortex*, *29*, 567-581.
- Dalla Barba, G. (1997). Recognition memory and recollective experience in alzheimer's disease. *Memory*, *5*(6), 657-672.
- Dalla Barba, G. (2002). *Memory, consciousness and temporality*. Boston: Kluwer Academic Publishers.
- Dalla Barba, G., Boissé, M.-F., Bartolomeo, P., & Bachoud-Lévi, A.-C. (1997). Confabulation following rupture of posterior communicating artery. *Cortex*, *33*, 563-570.
- Dalla Barba, G., & Boisse, M. (2010). Temporal consciousness an confabulation. Is the medial temporal lobe 'temporal'? *Cognitive Neuropsychiatry*, *1*(15), 95-117.
- Dalla Barba, G., Cappelletti, Y. J., Signorini, M., & Denes, G. (1997). Confabulation: Remembering "another" past, planning "another" future. *Neurocase*, *3*, 425-436.

- Dalla Barba, G., Cipolotti, L., & Denes, G. (1990). Autobiographical memory loss and confabulation in korsakoff's syndrome: A case report. *Cortex*, 26, 525-534.
- Dalla Barba, G., & Decaix, C. (2009). "do you remeber what you did on march 13 1985?" a case study of confabulatory hypermnesia. *Cortex*, 45(5), 563-570.
- Dalla Barba, G., & Goldblum, M. (1996). The influence of semantic encoding on recognition memory in alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 34, 1181-1186.
- Dalla Barba, G., Mantovan, M. C., Traykov, L., Rieu, D., Laurent, A., & Devouche, E. (2002). The functional locus of intrusions: Encoding or retrieval? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(5), 633-641.
- Dalla Barba, G., & Nedjam, Z. (1999). Confabulation, source memory and executive functions in alzheimer's disease. *Cortex*, 35, 135.
- Dalla Barba, G., Nedjam, Z., & Dubois, B. (1999). Confabulation, executive functions and source memory in alzheimer's disease. *Cognitive Neuropsychology*, 16(3/4/5), 385-398.
- Dalla Barba, G., Parlato, V., Iavarone, A., & Boller, F. (1995). Anosognosia, intrusions and "frontal" functions in alzheimer's disease and depression. *Neuropsychologia*, 33(2), 247-259.
- Dalla Barba, G., Parlato, V., Jobert, A., Samson, Y., & Pappata, S. (1998). Cortical networks implicated in semantic and episodic memory. *Cortex*, 34, 547-561.
- Dalla Barba, G., & Wong, C. (1995). Encoding specificity and intrusions in alzheimer's disease and amnesia. *Brain and Cognition*, 27, 1-16.
- Damasio, A., Graff Radford, N., Eslinger, P., Damasio, H., & Kassel, N. (1985). Amnesia following basal forebrain lesions. *Archives of Neurology*, 42, 252-259.
- Damjanovic, L. (2011). The face advantage in recalling episodic information: Implications for modeling human memory. *Conscious Cogn.*, 20(2), 309-311.
- Davidson, P. S. R., & Glisky, E. L. (2002). Neuropsychological correlates of recollection and familiarity in normal aging. *Cognitive, Affective, Behavioral Neuroscience*, 2, 174-186.
- De Anna, F., Attali, E., Freynet, L., Foubert, L., Laurent, A., Dubois, B., et al. (2008). Intrusions in story recall: When over-learned information interferes with episodic memory recall. Evidence from alzheimer's disease. *Cortex*, 44, 305-311.
- De Luca, J. (1993). Predicting neurobehavioral patterns following anterior communicating artery aneurysm. *Cortex*, 29, 634-647.
- De Luca, J., & Cicerone, K. D. (1991). Confabulation following aneurysm of the anterior communicating artery. *Cortex*, 27, 417-423.
- De Luca, J., & Diamond, B. J. (1995). Aneurysm of the anterior communicating artery: A review of neuroanatomical and neuropsychological sequelae. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 100-121.
- De Renzi, E., Liotti, M., & Nichelli, P. (1987). Selective semantic amnesia with preservation of autobiographical memory. *Cortex*, 23, 575-597.
- Deese, J. (1959). On the prediction of occurrence of particular verbal intrusions in immediate recall. *Journal of Experimental Psychology*, 58, 17-22.
- Delbecq-Derouesné, J., Beauvois, M. F., & Shallice, T. (1990). Preserved recall versus impaired recognition. *Brain*, 113, 1045-1154.
- Delis, D. C., Massman, P. G., Butters, N., Salmon, D., Kramer, J. H., & Cermak, L. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the california verbal learning test: Implication for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment*, 3, 19-26.
- Demery, J. A., Hanlon, R. E., & Bauer, R. M. (2001). Profound amnesia and confabulation following traumatic brain injury. *Neurocase*, 7, 295-301.

- Démonet, J.-F., Chollet, F., Ramsay, S., Cardebat, D., Nespoulous, J.-L., Wise, R., et al. (1992). The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain*, *115*, 1753-1768.
- Démonet, J. F., Celsis, P., Nespoulous, J. L., Viillard, G., Marc-Vergnes, J. P., & Rascol, A., (1992). Cerebral blood flow correlates of word monitoring in sentences: Influence of semantic incoherence. A spect study in normals. *Neuropsychologia*, *30*, 1-11.
- Dennis, S., & Humphreys, M. S. (2001). A context noise model of episodic word recognition. *Psychological review*, *108*, 452-478.
- Desgranges, B., Baron, J. C., & Eustache, F. (1998). The functional neuroanatomy of episodic memory: The role of the frontal lobes, the hippocampal formation, and other areas. *Neuroimage*, *8*, 198-213.
- Desgranges, B., Baron, J. C., Giffard, B., Chételat, G., Lalevée, C., Viader, F., et al. (2002). The neural basis of intrusions in free recall and cued recall. *Neuroimage*, *17*(1658-1664).
- Desgranges, B., Bernard, F., Eustache, F. (2003). La distinction épisodique/semantque et l'organisation catégorielle de la mémoire sémantique: Données de l'imagerie cérébrale fonctionnelle. *Revue de Neuropsychologie*, *13*, 115-162.
- Deweer, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., et al. (1995). Memory disorders in probable alzheimer's disease: The role of hippocampal atrophy as shown with mri. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *58*, 590-597.
- Dhond, R., Witzel, T., Dale, A. M., & Halgren, E. (2005). Spatiotemporal brain maps of delayed word repetition and recognition. *Neuroimage*, *28*, 293-304.
- Diamond, B. J., De Luca, J., & Kelley, S. M. (1997). Memory and executive functions in amnesic and non-amnesic patients with aneurysms of the anterior communicating artery. *Brain*, *120*, 1015-1025.
- Dietl, T., Trautner, P., Staedtgen, M., Vannucchi, M., Mecklinger, A., Grunwald, T., et al. (2005). Processing of famous faces and medial temporal lobe event-related potentials: A depth electrode study. *Neuroimage*, *25*(2), 401-407.
- Dobel, C., Junghöfer, M., Breitenstein, C., Klauke, B., Knecht, S., Pantev, C., et al. (2010). New names for known things: On the association of novel word forms with existing semantic information. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(6), 1251-1261.
- Dobel, C., Junghöfer, M., & Gruber, T. (2011). The role of gamma-band activity in the representation of faces: Reduced activity in the fusiform face area in congenital prosopagnosia. *Plos One*, *6*(5).
- Dobel, C., Putsche, C., Zwitserlood, P., & Junghöfer, M. (2008). Early left-hemispheric dysfunction of face processing in congenital prosopagnosia: An Meg study. *PLoS One*, *3*, e2326.
- Donaldson, D. I., Wilding, E. L., & Allan, K. (2003). Fractionating retrieval from episodic memory using event-related potentials. In A. E. Parker, E. L. Wilding & T. J. Bussey (Eds.), *The cognitive neuroscience of memory: Episodic encoding and retrieval* (pp. 39-58): Hove: Psychology Press.
- Douville, K., Woodard, J., Seidenberg, M., Miller, S., Leveroni, C., Nielson, K., et al. (2005). Medial temporal lobe activity for recognition of recent and remote famous names: An event-related fMRI study. *Neuropsychologia*, *43*(5), 693-703.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of alzheimer's disease: Revising the nincds-adrda criteria. *Lancet Neurology*, *7*, 734-746.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621-1626.

- Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S., Graham, K., & Hodges, J. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *43*, 1266-1276.
- Duyckaerts, C. (2003). Neuropathologie des syndromes amnésiques. In T. Meulemans, B. Desgranges, S. Adam & F. Eustache (Eds.), *Evaluation et prise en charge des troubles mnésiques*. Marseille: Solal.
- Düzel, E., Yonelinas, A. P., Heinze, H. J., Mangum, G. R., & Tulving, E. (1997). Event-related brain potential correlates of two states of conscious awareness in memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, *94*, 5973-5978.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedächtnis*. Leipzig: Duncker und Humboldt
English translation, Dover Press, New York.
- Edwards-Lee, T., Miller, B. L., Benson, D. F., Cummings, J. L., Russell, G. L., Boone, K., et al. (1997). The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, *120*(6), 1027-1040.
- Eimer, M. (2000). Event-related brain potentials distinguish processing stages involved in face perception and recognition. *Clin. Neurophysiol.*, *111*(4), 694-705.
- Ellis, A. W. e. Y., A. W. (1988). *Human cognitive neuropsychology London, erlbaum*.
- Ergis, A.-M., Van Der Linden, M., & Deweer, B. (1994). L'exploration des troubles de la mémoire épisodique dans la maladie d'alzheimer débutante au moyen d'une épreuve de rappel indicé. *Revue de Neuropsychologie*, *4*, 47-68.
- Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). Mnestic: Towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychol Rev.*, *18*, 53-69.
- Fay, S., Isingrini, M., Ragot, R., & Pouthas, V. (2005). The effect of encoding manipulation on word-stem cued recall: An event-related potential study. *Brain Res Cogn Brain Res.*, *24*, 615-626.
- Fischer, R. S., Alexander, M. P., D'Esposito, M., & Otto, R. (1995). Neuropsychological and neuroanatomical correlates of confabulation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*, 20-28.
- Fletcher, P., Frith, C., & Rugg, M. (1997). The functional neuroanatomy of episodic memory. *Trends Neurosci*, *20*, 213-218.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Fotopoulou, A., Solms, M., & Turbull, O. (2004). Wishful reality distortions in confabulation: A case report. *Neuropsychologia*, *42*(6), 727-744.
- Friedman, D., Hamberger, M., Stern, Y., & Marder, K. (1992). Event-related potentials (ERPs) during repetition priming in alzheimer's patients and young and older controls. *J Clin Exp Neuropsychol*, *14*, 448-462.
- Friedman, D., & Johnson, R. J. (2000). Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: A selective review. *Microsc Res Tech.*, *51*(1), 6-28.
- Friedman, D., Nessler, D., & Johnson, R. (2007). Memory encoding and retrieval in the aging brain. *Clinical EEG and neuroscience Research*, *38*(2).
- Frith, C. D., Friston, K. J., Liddle, P. F., & Frackowiak, S. J. (1991). A PET study of word finding. *Neuropsychologia*, *29*(2), 1137-1148.
- Fuld, P. A., Katzman, R., Davies, P., & Terry, R. D. (1982). Intrusions as a sign of alzheimer dementia: Chemical and pathological verification. *Annals of Neurology*, *11*, 155-159.
- Gabrieli, J. D., Poldrack, R. A., & Desmond, J. E. (1998). The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*, 906-913.
- Galton, C. J., Patterson, K., Graham, K., Lambon-Ralph, M. A., Williams, G., Antoun, N., et al. (2001). Differing patterns of temporal atrophy in alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology*, *57*, 216-225.
- Galton, F. (1879). Psychometric experiments. *Brain*, *2*, 149-162.

- Gardiner, J. M., & Java, R. I. (1990). Recollective experience in word and nonword recognition. *Memory and Cognition*, 18, 23-30.
- Gardiner, J. M., & Richardson-Klavehn, A. (2000). Remembering and knowing. In E. Tulving & F. Craik (Eds.), *The oxford handbook of memory*. (pp. 229-244). Oxford: Oxford University Press.
- George, N., Evans, J., Fiori, N., Davidoff, J., & Renault, B. (1996). Brain events related to normal and moderately scrambled faces. *Cogn Brain Res.*, 4, 65-76.
- George, N., Jemel, B., Fiori, N., & Renault, B. (1997). Localization of face and shape repetition effects in humans. *Neuroreport*, 6, 1417-1423.
- Gilboa, A., Alain, C., Stuss, D. T., Melo, B., & Moscovitch, M. (2006). Mechanism of spontaneous confabulations: A strategic retrieval account. *Brain*, 129, 1319-1414.
- Gilboa, A., & Moscovitch, M. (2002). The cognitive neuroscience of confabulation: A review and a model. In A. Baddeley, M. Kopelman & B. Wilson (Eds.), *The handbook of memory disorders*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- Goldblum, M.-C., Gomez, C.-M., Dalla Barba, G., Boller, F., Deweer, B., Hahn, V., et al. (1998). The influence of semantic and perceptual encoding on recognition memory in alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 36(8), 717-729.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., Horwitz, B., Maisog, J. M., Ungerleider, L. G. M. M. J., et al. (1995). Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science*, 269(21), 8-22.
- Graham, K. S., Becker, J. T., & Hodges, J. R. (1997). On the relation between knowledge and memory for pictures: Evidence from the study of patients with semantic dementia and alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3(6), 534-544.
- Graham, K. S., & Hodges, J. R. (1997). Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: Evidence from the study of semantic dementia and alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 11(1), 1-13.
- Graham, K. S., Patterson, K., Powis, L., Drake, J., & J.R., H. (2002). Multiple inputs to episodic memory: Words tell another story. *Neuropsychology*, 16, 380-389.
- Granholm, E., & Butters, N. (1988). Associative encoding and retrieval in alzheimer's and huntington's disease. *Brain and Cognition*, 7, 335-347.
- Greenberg, D. L., Keaney, M. M., Ryan, L. R., & Verfaellie, M. (2009). Impaired category fluency in medial temporal lobe amnesia: The role of episodic memory. *J Neurosci*, 29, 10900-10908.
- Greenberg, D. L., & Verfaellie, M. (2010). Interdependence of episodic and semantic memory: Evidence from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological society*, 16, 748-753.
- Greve, A., van Rossun, M., & Donaldson, D. (2007). Investigating the functional interaction between semantic and episodic memory: Convergent behavioural and electrophysiological evidence for the role of familiarity. *Neuroimage*, 34, 801-814.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficit in dementia. *Developmental neuropsychology*, 3, 13-36.
- Guillaume, C., Guillery-Girard, B., Chaby, L., Lebreton, K., Hugueville, L., Eustache, F., et al. (2009). The time course of repetition effects for familiar faces and objects: An erp study. *Brain Research*, 149-161.
- Guillaume, C., Guillery-Girard, B., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). Mémoire et vieillissement: Données comportementales et électrophysiologiques. *NPG, Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 9, 3-9.

- Guillem, F., Rougier, A., & Claverie, B. (1999). Short- and long-delay intracranial erp repetition effects dissociate memory systems in the human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *11*, 437-458.
- Halgren, E., Dhond, R., Christensen, N., Van Petten, C., Marinkovic, K., & Lewine, J. (2002). N400-like meg responses modulated by semantic context, word frequency, and lexical class in sentence. *Neuroimage*, *17*, 1101-1116.
- Hann-Barma, V. (2004). Evaluer la méoire: Comment j'examine la mémoire sémantique. *Neurologies*, *7*, 9-14.
- Hillis, A., & Caramazza, A. (1991). Category specific naming and comprehension impairment: A double dissociation. *Brain*, *114*, 2081-2094.
- Hodges, J., & Graham, K. (2001). Episodic memory: Insights from semantic dementia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *356*(1413), 1423-1434.
- Hodges, J., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: A unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol*, *6*(11), 1004-1014.
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia: Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, *115*, 1783-1806.
- Hodges, J. R., Patterson, K., & Tyler, L. K. (1994). Loss of semantic memory: Implications for the modularity of mind. *Cognitive Neuropsychology*, *11*(5), 505-542.
- Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1990). Differential impairment of semantic and episodic memory in alzheimer's and huntington's diseases: A controlled prospective study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *53*, 1089-1095.
- Hogan, M. J., Carolan, L., Roche, R. A. P., Dockree, P. M., Kaiser, J., Bunting, B. P., et al. (2006). Electrophysiological and information processing variability predicts memory decrements associated with normal age-related cognitive decline and Alzheimer's disease (ad). *Brain Res*, *1119*, 215-226.
- Holcomb, P. J., & McPherson, B. (1994). Event-related brain potentials reflect semantic priming in an object decision task. *Brain and cognition*, *24*, 259-276.
- Hunt, R. (2003). Two contributions of distinctive processing to accurate memory. *Journal of Memory and Language*, *48*, 811-825.
- Huppert, F., & Piercy, M. (1978). The role of trace strength in recency and frequency judgements by amnesic and control subjects. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *30*, 347-354.
- Husserl, E. (1950). *Ideen zur einen reinen phänomenologie* (G. Alliney, Trans.). Hen Haag: Martinus Nijhoff.
- Irle, E., Wowra, B., Kunert, H. J., & Kunze, S. (1992). Memory disturbances following anterior communicating artery rupture. *Annals of Neurology*, *31*, 473-480.
- Jacoby, L. L. (1991). A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language*, *30*, 513-541.
- Jacoby, L. L., & Dallas, M. (1981). On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning. *Journal of Experimental Psychology*, *118*, 125-135.
- Jaffard, R. (2011). La mémoire déclarative et le modèle de squire. *Revue de Neuropsychologie*, *3*(2), 83-93.
- Jeffreys, D. (1989). A face-responsive potential recorded from the human scalp. *Exp Brain Res*, *78*, 193-202.
- Johnson, M. K. (1991). Reality monitoring: Evidence from confabulation in organic brain disease patients. In G. P. Prigatano & D. L. Schacter (Eds.), *Awareness of deficit after brain injury* (pp. 176-197). New York-Oxford: Oxford University Press.
- Johnson, M. K. (1997). Source monitoring and memory distortion. *Philosophical Transactions of The Royal Society of London B Biological Science*, *29*;352, 1733-1745.

- Johnson, M. K., Hashtroudi, S., & Lindsay, D. S. (1993). Source monitoring. *Psychological Bulletin*, *114*, 3-28.
- Johnson, M. K., O'Connor, M., & Cantor, J. (1997). Confabulation, memory deficits, and frontal dysfunction. *Brain and Cognition*, *34*, 189-206.
- Johnson, M. K., & Raye, C. L. (1998). False memories and confabulation. *Trends in Cognitive Sciences*, *2*, 137-145.
- Joseph, R. (1986). Confabulation and delusional denial: Frontal lobe and lateralized influences. *Journal of Clinical Psychology*, *42*, 507-520.
- Joubert, S., Brambati, S., Ansado, J., Barbeau, E., Felician, O., Didic, M., et al. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *48*(4), 978-988.
- Kan, I. P., Alexander, M. P., & Verfaellie, M. (2009). Contribution of prior semantic knowledge to new episodic learning in amnesia. *Journal of Cognitive Neurosciences*, *21*, 938-944.
- Kapur, N., & Coughlan, A. K. (1980). Confabulation after frontal lobe dysfunction. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *43*, 461-463.
- Katada, E., Sato, K., Ojika, K., & Ueda, R. (2004). Cognitive event-related potentials: Useful clinical information in alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.*, *1*, 63-69.
- Kelley, W. M., Miezin, F. M., McDermott, K. B., Buckner, R. L., Raichle, M. E., Cohen, N. J., et al. (1998). Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron*, *20*(927-936).
- Kern, R., Van Gorp, W., Cummings, J., Brown, W., & Osato, S. (1992). Confabulation in Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, *19*, 172-182.
- Kim, A., & Osterhout, L. (2005). The independence of combinatory semantic processing: Evidence from event-related potentials. *Journal of Memory and Language*, *52*, 205-225.
- Kim, M.-S., Kim, J. S., & Chung, C. K. (2008). Neural correlates of immediate and delayed word recognition memory: An MEG study. *Brain Res*, *1240*, 132-142.
- Kissler, J., & Hauswald, A. (2008). Neuromagnetic activity during recognition of emotional pictures. *Brain Topogr.*, *20*, 192-204.
- Klein, S. B., Loftus, J., & Kihlstrom, J. (2002). Memory and temporal experience. The effects of episodic memory loss on an amnesic patient's ability to remember the past and imagine the future. *Social Cognition*, *20*, 353-379.
- Knowlton, B., & Squire, L. (1995). Remembering and knowing: Two different expressions of declarative memory. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory and Cognition*, *21*, 699-710.
- Kopelman, M. D. (1987). Two types of confabulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *50*, 1482-1487.
- Kopelman, M. D. (1999). Varieties of false memories. *Cognitive Neuropsychology*, *16*, 197-214.
- Kopelman, M. D., Guinan, E. M., & Lewis, P. D. R. (1995). Delusional memory, confabulation, and frontal lobe dysfunction: A case study in de clérambault's syndrome. *Neurocase*, *1*, 71-77.
- Kopelman, M. D., Ng, N., & Van Den Brouke, O. (1997). Confabulation extending across episodic, personal and general semantic memory. *Cognitive Neuropsychology*, *14*(5), 683-712.
- Korsakoff, S. S. (1889). Etude médico-psychologique sur une forme des maladies de la mémoire. *Revue Philosophique*, *28*, 501-530.

- Koutstaal, W., Schacter, D. L., Verfaellie, M., Brenner, C. J., & Jackson, E. M. (1999). Perceptually-based false recognition of novel objects in amnesia: Effects of category size and similarity to category prototypes. *Cognitive Neuropsychology*, *16*, 317-341.
- Koutstaal, W., Verfaellie, M., & Schacter, D. (2001). Recognizing identical versus similar categorically related common objects: Further evidence for degraded gist representation in amnesia. *Neuropsychology*, *15*(2), 268-289.
- Kutas, M., & Hillyard, S. (1980). Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*, *207*, 203-205.
- Kutas, M., & Hillyard, S. (1983). Event-related potentials to grammatical errors and semantic anomalies. *Memory and Cognition*, *11*, 539-550.
- Kwon, H., Kuriki, S., Kim, J., Lee, Y., Kim, K., & Nam, K. (2005). MEG study on neural activities associated with syntactic and semantic violations in spoken Korean sentences. *Neurosci Res*, *51*, 349-357.
- La Corte, V., Dalla Barba, G., Lemaréchal, J., Garnero, L., & George, N. (2012). Behavioural and magnetoencephalographic evidence for the interaction between semantic and episodic memory in healthy elderly subjects. *Brain Topogr.*, *Epub ahead of print*.
- La Corte, V., George, N., & Dalla Barba, G. (2010). Model of the hippocampo-cortical connectivity in "temporal consciousness" in normal and pathological memory: The hippocampus, memory and temporal consciousness project. *IRBM*, *32*, 54-59.
- La Corte, V., George, N., Pradat-Diehl, P., & Dalla Barba, G. (2011). Distorted temporal consciousness and preserved knowing consciousness in confabulation: A case study. *Behav Neurol.*, *24*, 307-315.
- La Corte, V., Serra, M., Attali, E., Boissé, M.-F., & Dalla Barba, G. (2010). Confabulation in Alzheimer's disease and amnesia: A qualitative account and a new taxonomy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*, 967-974.
- Lai, C., Lin, R., Liou, L., & Liu, C. (2010). The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, *121*, 194-199.
- Laisney, M., Giffard, B., Belliard, S., de la Sayette, V., Desgranges, B., Eustache, F. (2011). When the zebra loses its stripes: Semantic priming in early Alzheimer's disease and semantic dementia. *Cortex*, *47*(1), 35-46.
- Launer, L., Andersen, K., Dewey, M., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L., et al. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: Results from Eurodem pooled analyses. Eurodem incidence research group and work groups. European studies of dementia. *Neurology*, *52*, 78-84.
- Lee, D., Simos, P., Sawrie, S., Martin, R., & Knowlton, R. (2005). Dynamic brain activation patterns for face recognition: A magnetoencephalography study. *Brain Topogr.*, *18*(1), 19-26.
- Lee, E., Akanuma, K., Meguro, M., Ishii, H., Yamaguchi, S., & Meguro, K. (2007). Confabulations in remembering past and planning future are associated with psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*, *22*, 949-956.
- Lekeu, F., & Van Der Linden, M. (2005). Le fonctionnement de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. In A.-M. Ergis, M.-C. Gély-Nargeot & M. Van der Linden (Eds.), *Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer* (pp. 73-117). Marseille: Solal.
- Lepage, M., Habib, R., & Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: The hippocampal model. *Hippocampus*, *8*, 313-322.
- Leveroni, C., Seidenberg, M., Mayer, A., Mead, L., Binder, J., & Rao, S. (2000). Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *J Neurosci.*, *20*(2), 878-886.

- Levy, D. A., Bayley, P. J., & Squire, L. R. (2004). The anatomy of semantic knowledge: Medial vs. Lateral temporal lobe. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*, 6710-6715.
- Li, J., Morcom, A. M., & Rugg, M. D. The effects of age on the neural correlates of successful episodic retrieval: An erp study. *Cognitive, Affective, Behavioral Neuroscience*, *4*, 279-293.
- Lindin, M., Diaz, F., Capilla, A., Ortiz, T., & Maestu, F. (2010). On the characterization of the spatio-temporal profiles of brain activity associated with face naming and the tip-of-the-tongue state: A Magnetoencephalographic (MEG) study. *Neuropsychologia*, *48*(6), 1757-1766.
- Loewenstein, D. A., D'Elia, L., Guterman, A., Eisdorfer, C., Wilkie, F., La Rue, A., et al. (1991). The occurrence of different intrusive errors in patients with alzheimer's disease, multiple cerebral infarctions, and major depression. *Brain and Cognition*, *16*, 104-117.
- Luria, A. R. (1976). *The neuropsychology of memory*. New York: John Wiley.
- MacKenzie, G., & Donaldson, D. I. (2007). Dissociating recollection from familiarity: Electrophysiological evidence that familiarity for faces is associated with a posterior old/new effect. *Neuroimage*, *36*, 454-463.
- MacKenzie, G., & Donaldson, D. I. (2009). Examining the neural basis of episodic memory: Erp evidence that faces are recollected differently from names. *Neuropsychologia*, *47*, 2756-2765.
- Maclean, P. D. (1949). Psychosomatic disease and the 'visceral brain': Recent developments bearing on the papez theory of emotion. *Psychosom Med*, *11*, 338-353.
- Magnussen, S., et Greenlee M. W. (1999). The psychophysics of perceptual memory. *Psychological Research*, *62*, 81-92.
- Mandler, G. (1980). Recognizing: The judgement of prior occurrence. *Psychological Review*, *87*, 252-271.
- Mark, R. R., & Rugg, M. D. (1998). Age effects on brain activity associated with episodic memory retrieval. An electrophysiological study. *Brain*, *121*, 861-873.
- Marshall, J. C., Halligan, P. W., & Wade, D. T. (1995). Reduplication of an event after head injury? A cautionary case report. *Cortex*, *31*, 183-190.
- McCabe, D. P., Presmanes, A. G., Robertson, C. L., & Smith, A. D. (2004). Item-specific processing reduces false memories. *Psychonomic Bulletin and Review*, *11*, 1079-1089.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the nincds-adrda work group under the auspices of the department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, *34*, 939-944.
- Melo, B., Wincour, G., & Moscovitch, M. (1999). False recall and false recognition: Examination of the effects of selective and combined lesions to the medial temporal lobe/diencephalon and frontal lobe structures. *Cognitive Neuropsychology*, *16*, 343-359.
- Mercer, B., Wapner, W., Gardner, H., & Benson, F. (1977). A study of confabulation. *Archives of Neurology*, *34*, 429-433.
- Mesulam, M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann. Neurol.*, *11*, 592-598.
- Metcalf, K., Langdon, R., & Coltheart, M. (2007). Models of confabulation: A critical review and a new framework. *Cognitive Neuropsychology*, *24*(1), 23-47.
- Montez, T., Poil, S., Jones, B., Manshanden, I., Verbunt, J., van Dijk, B., et al. (2009). Altered temporal correlations in parietal alpha and prefrontal theta oscillations in early-stage alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*, 1614-1619.
- Moscovitch, M. (1989). Confabulation and the frontal systems: Strategic versus associative retrieval in neuropsychological theories of memory. In H.L. Roedinger & F.I. Craik

- (Eds.), *Varieties of memory and consciousness: Essay in honor of endel tulving* (pp. 133-160). Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum.
- Moscovitch, M. (1995). Confabulation. In D. L. Schacter (Ed.), *Memory distortion* (pp. 226-251). Cambridge: Harvard University Press.
- Moscovitch, M., & Melo, B. (1997). Strategic retrieval and the frontal lobes: Evidence from confabulation and amnesia. *Neuropsychologia*, 35(7), 1017-1034.
- Moscovitch, M., & Winocur, G. (2002). The frontal cortex and working with memory. In D. T. Stuss & R. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function* (pp. 188-209). New York: Oxford University Press.
- Moses, S. N., Ryan, J. D., Bardouille, T., Kovacevic, N., Hanlon, F. M., & McIntosh, A. R. (2009). Semantic information alters neural activation during transverse patterning performance. *Neuroimage*, 46(3), 863-873.
- Mummery, C. J., Patterson, K., Hodges, J. R., & Wise, R. J. (1996). Generating 'tiger' as an animal name or a word beginning with t: Differences in brain activation. *Proceedings of the Royal Society of London, B*, 263, 989-995.
- Munte, T., Brack, M., Grootheer, O., Wieringa, B., Matzke, M., & Johannes, S. (1997). Event-related brain potentials to unfamiliar faces in explicit and implicit memory task. *Neuroscience Research*, 28, 223-233.
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 217-227.
- Nahum, L., Ptak, R., Leemann, B., Lalive, P., & Schnider, A. (2010). Behaviourally spontaneous confabulation in limbic encephalitis: The role of reality filtering and strategic monitoring. *J Int Neuropsychol Soc.*, 16(6), 995-1005.
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., et al. (1998). Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51, 1546-1554.
- Nedjam, Z., Dalla Barba, G., & Pillon, B. (2000). Confabulation in a patient with frontotemporal dementia and in a patient with alzheimer's disease. *Cortex*, 36, 561-577.
- Nedjam, Z., Devouche, E., & Daalla Barba, G. (2004). Confabulation, but not executive dysfunction discriminate ad from frontotemporal dementia. *European Journal of Neurology*, 11(11), 728-733.
- Nedjam, Z., Devouche, E., & Dalla Barba, G. (2004). Confabulation, but not executive dysfunction discriminate ad from frontotemporal dementia. *European Journal of Neurology*, 11(11), 728-733.
- Nessler, D., Mecklinger, A., & Penney, T. B. (2001). Event related brain potentials and illusory memories: The effects of differential encoding. *Cogn Brain Res.*, 10, 283-301.
- Nicolas, S. (2000). *La mémoire humaine: Une perspective fonctionnaliste*:L'Harmattan.
- Nunez, P. L., & Srinivasan, R. (1990). *Electric fields of the brain: The neurophysics of eeg*:Oxford University Press.
- Nyberg, L., McIntosh, A. R., Houle, S., Nilsson, L.-G., & Tulving, E. (1996). Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature*, 380, 715-717.
- Nyhus, E., & Curran, T. (2009). Semantic and perceptual effects on recognition memory: Evidence from erp. *Brain Res*, 4;1283, 102-114.
- Olichney, J., & Hillert, D. G. (2004). Clinical applications of cognitive event-related potentials in alzheimer's disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 15(1), 205-233.
- Olichney, J., Iragui, V. J., Salmon, D., Riggins, B. R., Morris, S. K., & Kutas, M. (2006). Absent event-related potential (ERP) word repetition effects in mild alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol.*, 117, 1319-1330.

- Olichney, J., Morris, S. K., Ochoa, C., Salmon, D., Thal, L. J., Kutas, M., et al. (2002). Abnormal verbal event related potentials in mild cognitive impairment and incipient alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *73*, 377-384.
- Olichney, J., Taylor, J., Gatherwright, B., Salmon, D., Bressier, A., Kutas, M., et al. (2008). Patients with mci and N400 or P600 abnormalities are at very high risk for conversion to dementia. *Neurology*, *6*, 1763-1770.
- Osipova, D., Ahveninen, J., Jensen, O., Ylikoski, A., & Pekkonen, E. (2005). Altered generation of spontaneous oscillations in alzheimer's disease. *Neuroimage*, *27*, 835-841.
- Osipova, D., Pekkonen, E., & Ahveninen, J. (2006). Enhanced magnetic auditory steady-state response in early alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.*, *117*, 1990-1995.
- Osorio, A., Fay, S., Pouthas, V., & Ballesteros, S. (2010). Ageing affects brain activity in highly educated older adults: An erp study using a word-stem priming task. *Cortex*, *46*, 522-534.
- Osterhout, L., & Holcomb, P. J. (1992). Event-related brain potentials elicited by syntactic anomaly. *Journal of Memory and Language*, *31*, 1-22.
- Ostrosky-Solis, F., Castaneda, M., Pérez, M., Castillo, G., & Bobes, M. A. (1998). Cognitive brain activity in Alzheimer's disease: Electrophysiological response during picture semantic categorization. *J Int Neuropsychol Soc.*, *4*(5), 415-425.
- Owens, A., Milner, B., Petrides, M., & Evans, A. C. (1996). Memory for object features versus memory for object location: A positron-emission tomography study of encoding and retrieval processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*, 9212-9217.
- Paller, K., Gonsalves, B., Grabowecky, M., Bozic, V., & Yamada, S. (2000). Electrophysiological correlates of recollecting faces of known and unknown individuals. *Neuroimage*, *11*(2), 98-110.
- Paller, K. A., & Kutas, M. (1992). Brain potentials during memory retrieval provide neurophysiological support for the distinction between conscious recollection and priming. *Journal of Cognitive Neurosciences*, *4*, 375-391.
- Papagno, C., & Baddeley, A. (1997). Confabulation in a dysexecutive patient: Implications for models of retrieval. *Cortex*, *33*, 743-752.
- Papagno, C., & Muggia, S. (1996). Confabulation: Dissociation between everyday life and neuropsychological performance. *Neurocase*, *2*, 111-118.
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*, *38*, 725-743.
- Pazo-Alvarez, P., Simos, P. G., Castillo, E. M., Juranek, J., Passaro, A. D., & Papanicolaou, A. C. (2008). MEG correlates of bimodal encoding of faces and person's names. *Brain Res*, *1230*, 192-203.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1994). Memory function in very early alzheimer's disease. *Neurology*, *44*, 867-872.
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1989). Positron emission tomographic studies on the cortical anatomy of the processing of single-words. *Journal of Cognitive Neurosciences*, *1*, 153-170.
- Pick, A. (1905). Zur psychologie der confabulation. *Neurologische Centralblatt*, *24*, 509-516.
- Puce, A., Allison, T., Spencer, S. S., & McCarthy, G. (1997). Comparison of cortical activation evoked by faces measured by intracranial field potential and functional mri: Two case studies. *Hum Brain Mapp*, *5*, 298-305.
- Pulvermüller, F., Assadollahi, R., & Elbert, T. (2001). Neuromagnetic evidence for early semantic access in word recognition. *Eur J Neurosci.*, *13*(1), 201-205.
- Püregger, E., Walla, P., Deecke, L., & Dal-Bianco, P. (2003). Magnetoencephalographic--features related to mild cognitive impairment. *Neuroimage*, *20*(4), 2235-2244.

- Pylkkänen, L., Feintuch, S., Hopkins, E., & Marantz, A. (2004). Neural correlates of the effect of morphological family frequency and family size: An MEG study. *Cognition*, 91(3), 35-45.
- Race, E., Keane, M., & Verfaellie, M. (2011). Medial temporal lobe damage causes deficits in episodic memory and episodic future thinking not attributable to deficits in narrative construction. *J Neurosci*, 31, 10262-10269.
- Ranganath, C., Johnson, M. K., D'Esposito, M., & J, M. M. (2003). Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia*, 41, 378-389.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the trail making test as an indication of the organic damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Renault, B., & Garnero, L. (2004). L'imagerie fonctionnelle eeg-meg: Principes et applications. In B. Renault (Ed.), *Imagerie cérébrale fonctionnelle électrique et magnétique* (Vol. 17-32). Paris: Lavoisier.
- Reyna, V. F., & Brainerd, C. J. (1995). Fuzzy-trace theory: An interim synthesis. *Learning and Individual Differences*, 7, 1-75.
- Rhodes, M. G., & Anastasi, J. S. (2000). The effects of a levels-of-processing manipulation on false recall. *Psychonomic Bulletin and Review*, 7, 158-162.
- Ribot, T. (1882). *Les maladies de la mémoire* (XVIII Ed 1906) Paris: Alcan.
- Riddoch, J. M., et Humphreys, G.W. (1987). Visual objects processing in optic aphasia: A case of semantic access agnosia. *Cognitive Neuropsychology*, 4, 131-186.
- Rochford, G. (1971). A study of naming errors in dysphasic and in demented patients. *Neuropsychologia*, 9.
- Roediger, H. L., & McDermott, K. B. (1995). Creating false memories: Remembering words not presented in the list. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 21, 803-814.
- Roediger, H. L., Watson, J., McDermott, K., & Gallo, D. (2001). Factors that determine false recall: A multiple regression analysis. *Psychon Bull Rev*, 8, 385-407.
- Rouleau, I., Imbault, H., Laframboise, M., & Bédard, M. (2001). Pattern of intrusions in verbal recall: Comparison of alzheimer's disease, Parkinson's disease, and frontal lobe dementia. *Brain Cogn.*, 46, 244-249.
- Rugg, M., & Curran, T. (2007). Event-related potentials and recognition memory. *Trends Cogn Sci*, 11(6), 251-257.
- Rugg, M., & Doyle, M. (1992). Event-related potentials and recognition memory for low and high-frequency words. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4, 69-79.
- Rugg, M., Mark, R., Walla, P., Schloerscheidt, A., Birch, C., & Allan, K. (1998). Dissociation of the neural correlates of explicit and implicit memory. *Nature*, 392, 595-598.
- Rugg, M., Pearl, S., Walker, P., Roberts, R., & Holdstock, J. S. (1994). Word repetition effects on event-related potentials in healthy young and old subjects and in patients with alzheimer type dementia. *Neuropsychologia*, 32(4), 381-398.
- Rugg, M., Walla, P., Schloerscheidt, A., Fletcher, P., Frith, C., & Dolan, R. (1998). Neural correlates of depth of processing effects on recollection: Evidence from brain potentials and positron emission tomography. *Exp Brain Res*, 123, 18-23.
- Rugg, M. D., & Allan, K. (2000). Event-related potential studies of memory. In E. T. F. I. M. Craik (Ed.), *The oxford handbook of memory* (pp. 521-537): Oxford University Press.
- Rugg, M. D., Allan, K., & Birch, C. S. (2000). Electrophysiological evidence for the modulation of retrieval orientation by depth of study processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 664-678.

- Rugg, M. D., Fletcher, P. C., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1997). Brain regions supporting intentional and incidental memory: A PET study. *Neuroreport*, *8*, 1283-1287.
- Ryan, L., Cox, C., Hayes, S. M., & Nadel, L. (2008). Hippocampal activation during episodic and semantic memory retrieval: Comparing category production and category cued recall. *Neuropsychologia*, *46*(8), 2109-2121.
- Rybash, J. M., & Hrubci-Bopp, K. L. (2000). Source monitoring and false recollection: A life span developmental perspective. *Experimental Aging Research*, *26*, 75-87.
- Salmon, D. (2000). Disorders of memory in Alzheimer's disease. In J. G. F. Boller (Ed.), *Handbook of neuropsychology* (pp. 155-195): Elsevier Science B.V.
- Salmon, D. P., Heindel, W. C., & Lange, K. L. (1999). Differential decline in word generation from phonemic and semantic categories during the course of alzheimer's disease: Implications for the integrity of semantic memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *5*, 692-703.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, *103*, 403-427.
- Sandson, J., Albert, M. L., & Alexander, M. (1986). Confabulation in aphasia. *Cortex*, *22*, 621-626.
- Sartori, G., & Job, R. (1988). The oyster with four legs: A neuropsychological study of the interaction of visual and semantic information. *Cognitive Neuropsychology*, *5*, 105-132.
- Sartori, G., Masterson, J et Job, R. (1987). Direct-route reading and the locus of lexical decision. *The cognitive neuropsychology of language*, 59-78.
- Sartre, J.-P. (1943). *L'être et le néant*. Paris: Gallimard.
- Schacter, D. L. (1990). *Perceptual representation systems and implicit memory: Towards a resolution of the multiple memory systems debate*: A Diamond, New York, New York Academy of Sciences.
- Schacter, D. L., Alpert, M. N., Savage, C. R., Rauch, S. L., & Albert, M. S. (1996). Conscious recollection and the human hippocampal formation: Evidence from positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, *93*, 321-325.
- Schacter, D. L., Curran, T., Galluccio, L., Milberg, W. P., & Bates, J. F. (1996). False recognition and the right frontal lobe: A case study. *Neuropsychologia*, *34*(8), 793-808.
- Schacter, D. L., Norman, K., & Koutstaal, W. (1998). The cognitive neuroscience of constructive memory. *Annual Review of Psychology*, *49*, 289-318.
- Schacter, D. L., Reiman, E., Curran, T., Yun, L. S., Bandy, D., McDermott, K. B., et al. (1996). Neuroanatomical correlates of veridical and illusory recognition memory: Evidence from positron emission tomography. *Neuron*, *17*, 267-274.
- Schacter, D. L., Reiman, E., Uecker, A., Polster, M. R., Young, L. S., & Cooper, L. A. (1995). Brain regions associated with retrieval of structurally coherent visual information. *Nature*, *376*, 587-590.
- Schacter, D. L., & Slotnick, S. D. (2004). The cognitive neuroscience of memory distortion. *Neuron*, *44*, 149-160.
- Schacter, D. L., & Tulving, E. (1994). What are the memory systems of 1994? In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory systems 1994*. Cambridge, Ma: The MIT Press.
- Schacter, D. L., & Tulving, E. (Eds.). (1994). *Memory systems 1994*. Cambridge, Ma: MIT Press.
- Schacter, D. L., Verfaellie, M., & Anes, M. D. (1997). Illusory memories in amnesic patients: Conceptual and perceptual false recognition. *Neuropsychology*, *11*(3), 331-342.

- Schmolck, H., Kensinger, E., Corkin, S., & Squire, L. R. (2002). Semantic knowledge in patient H.M. and other patients with bilateral and medial and lateral temporal lobe lesions. *Hippocampus*, *12*, 520-533.
- Schnider, A. (2003). Spontaneous confabulation and the adaptation of thought to ongoing reality. *Nat. Rev. Neurosci*, *8*(4), 662-671.
- Schnider, A. (2008). *The confabulating mind: How the brain creates reality*. New York: Oxford University Press.
- Schnider, A., Bonvallat, J., Emond, H., & Leemann, B. (2005). Reality confusion in spontaneous confabulation. *Neurology*, *65*, 1117-1119.
- Schnider, A., Gutbrod, K., & Schroth, G. (1996). Memory without context: Amnesia with confabulations after infarction of the right capsular genu. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *61*, 186-193.
- Schnider, A., & Ptak, R. (1999). Spontaneous confabulators fail to suppress currently irrelevant memory traces. *Nature Neuroscience*, *2*(7), 677-681.
- Schnider, A., Ptak, R., von Däniken, C., & L., R. (2000). Recovery from spontaneous confabulations parallels recovery of temporal confusion in memory. *Neurology*, *55*, 74-83.
- Schnider, A., Treyer, V., & Buck, A. (2000). Selection of currently relevant memories by the human posterior medial orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *20*, 5880-5884.
- Schnider, A., Valentza, N., Morand, S., & Michel, C. (2002). Early cortical distinction between memory that pertains to ongoing reality and memory that don't. *Cerebral Cortex*, *12*, 54-61.
- Schnider, A., Von Däniken, C., & Gutbrod, K. (1996). Disorientation in amnesia. *Brain*, *119*, 1627-1632.
- Schnider, A., von Däniken, C., & Gutbrod, K. (1996). The mechanisms of spontaneous and provoked confabulations. *Brain*, *119*, 1365-1375.
- Schwartz, M. F. (1990). Modular deficit in alzheimer-type dementia. MIT Press : London
- Schwartz, T., Kutas, M., Butters, N., Paulsen, J., & Salmon, D. (1996). Electrophysiological insights into the nature of the semantic deficit in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *34*(8), 827-841.
- Schweinberger, S., Kaufmann, J. M., Moratti, S., Keil, A., & Burton, A. M. (2007). Brain responses to repetitions of human and animal faces, inverted faces, and objects - an MEG study. *Brain Res*, *1184*, 226-233.
- Schweinberger, S., Sommer, W., & Stiller, R. (1994). Event-related potentials and models of performance asymmetries in face and word recognition. *Neuropsychologia*, *32*, 175-191.
- Schweinberger, S. R., Huddy, V., & Burton, A. M. (2004). N250r: A face-selective brain response to stimulus repetitions. *Neuroreport*, *15*, 1501-1505.
- Schweinberger, S. R., Pickering, E. C., Jentzsch, I., Burton, A. M., & Kaufmann, J. M. (2002). Event-related brain potential evidence for a response of inferior temporal cortex to familiar face repetitions. *Brain Res Cogn Brain Res.*, *14*, 398-409.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.*, *20*, 11-21.
- Seeley, W. W., Bauer, A. M., Miller, B. L., Gorno-Tempini, M. L., Kramer, J. H., Weiner, M., et al. (2005). The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, *64*(8), 1384-1390.
- Senkfor, A. J., & Van Petten, C. (1998). Who said what? An event-related potential investigation of source and item memory. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, *24*, 1005-1025.

- Shindler, A., Caplan, L., & Hier, D. (1984). Intrusions and perseverations. *Brain Lang.*, 23, 148-158.
- Silveri, M. C., Daniele, A., Giustolisi, L., & Gainotti, G. (1991). Dissociation between knowledge of living and nonliving things in dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 41(4), 545-546.
- Simons, J. S., Graham, K. S., Galton, C. J., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2001). Semantic knowledge and episodic memory for faces in semantic dementia. *Neuropsychology*, 15, 101-114.
- Smith, M. E. (1993). Neurophysiological manifestations of recollective experience during recognition memory judgments. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5, 1-13.
- Snowden, J. S., Goulding, P. J., & Neary, D. (1989). Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioral Neurology*, 2, 167-182.
- Snowden, J. S., Griffiths, H. L., & Neary, D. (1996). Semantic-episodic memory interactions in semantic dementia: Implications for retrograde memory function. *Cognitive Neuropsychology*, 13(8), 1101-1137.
- Sommer, W., Komoss, E., & Schweinberger, S. (1997). Differential localization of brain systems subserving memory for names and faces in normal subjects with event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 102(3), 192-199.
- Squire, L. (1986). Mechanisms of memory. *Science*, 232, 1612-1619.
- Squire, L. (1987). *Memory and brain*. New York, Oxford: Oxford University Press.
- Squire, L., & Cohen, N. (1984). Human memory and amnesia. In G. Lynch, J.L. McGaugh & N.M. Weiberger (Eds.), *Neurobiology of learning and memory*. New York: Guilford Press.
- Squire, L. R., & Knowlton, B. J. (1995). Memory, hippocampus, and brain systems. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences*. (pp. 825-837). Cambridge, MA: MIT Press.
- Staresina, B., Bauern, H., Deecke, L., & Walla, P. (2005). Magnetoencephalographic correlates of different levels in subjective recognition memory. *Neuroimage*, 27(1), 83-94.
- Stark, K., Gordon, B., & Stark, C. (2008). A case study of amnesia: Exploring a paradigm from new semantic learning and generalization. *Brain Injury*, 22, 283-292.
- Stem, C. E., Corkin, S., Gonzalez, R. G., Guimaraes, A. R., Baker, J. R., Jemings, P. J., et al. (1996). The hippocampal formation participates in novel picture encoding: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 8660-8665.
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Lieberman, A., & Levine, H. (1978). An extraordinary form of confabulation. *Neurology*, 28, 1166-1172.
- Suddendorf, T., & Corballis, M. (1997). Mental time travel and the evolution of the human mind. *Genet Soc Gen Psychol Monogr*, 123, 133-167.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187-1188.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J., Pantazis, D., & Leahy, R. (2011). Brainstorm: A user-friendly application for meg/eeg analysis. *Comput Intell Neurosci.*, Epub 2011.
- Talland, G. A. (1961). Confabulation in the wernicke-korsakoff syndrome. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 132, 361-381.
- Talland, G. A. (1965). *Deranged memory. A psychonomic study of the amnesic syndrom*. New York: Academic Press.
- Tendolkar, I., Rugg, M., Fell, J., Vogt, H., Scholz, M., Hinrichs, H., et al. (2000). A magnetoencephalographic study of brain activity related to recognition memory in healthy young human subjects. *Neurosci Lett.*, 280(1), 69-72.

- Tendolkar, I., Schoenfeld, A., Golz, G., Fernandez, G., Kühl, K.-P., Ferszt, R., et al. (1999). Neural correlates of recognition memory with and without recollection in patients with alzheimer's disease and healthy controls. *Neurosci Lett.*, *263*, 45-48.
- Toglia, M., Neuschatz, J., & Goodwin, K. (1999). Recall accuracy and illusory memories: When more is less. *Memory and Cognition*, *7*, 233-256.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A.-M., Van Der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., et al. (1999). Sensitivity to semantic cuing: An index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer's disease. *Alzheimer disease and associated disorder*, *13*, 38-46.
- Trott, C. T., Friedman, D., Ritter, W., Fabiani, M., & Snodgrass, J. G. (1999). Episodic priming and memory for temporal source: Event-related potentials reveal age-related differences in prefrontal functioning. *Psychology and Aging*, *14*, 390-413.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory*. New York: Academic Press.
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Oxford: University Press.
- Tulving, E. (1984). Multiple learning and memory systems. In K.J. Lagerspetz & P. Niemi (Eds.), *Psychology in the 1990's*. Holland: Elsevier.
- Tulving, E. (1984). Précis of elements of episodic memory. *The Behavioral and Brain Science*, *7*, 223-268.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology*, *26*, 1-12.
- Tulving, E. (1993). Varieties of consciousness and levels of awareness in memory. In A. Baddeley & L. Weiskrantz (Eds.), *Attention: Selection, awareness and control*. (pp. 282-299). New York: Oxford University Press.
- Tulving, E. (2001a). Episodic memory and common sense: How far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Biological Sciences*, *356*, 1505-1515.
- Tulving, E. (2002). Chronesthesia: Conscious awareness of subjective time. In D. Stuss & R. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function*: Oxford University Press.
- Tulving, E., Kapur, S., Crik, F. J., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceeding of the National Academy of Science USA*, *91*, 2016-2020.
- Tulving, E., Kapur, S., Markowitsch, H. J., Craik, F. J., Habib, R., & Houle, S. (1994). Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: Auditory sentence recognition. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, *91*, 2012-2215.
- Tulving, E., & Schacter, D. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, *247*, 301-306.
- Turnbull, O. H., Berry, H., & Evans, C. E. (2004). A positive emotional bias in confabulatory false beliefs about place. *Brain and Cognition*, *55*, 490-494.
- Turner, M., Cipolotti, L., Yousry, T., & Shallice, T. (2008). Confabulation: Damage to a specific inferior medial prefrontal system. *Cortex*, *44*, 637-648.
- Turner, M. S., Cipolotti, L., & Shallice, T. (2010). Spontaneous confabulation, temporal context confusion and reality monitoring: A study of three patients with anterior communicating artery aneurysms. *J Int Neuropsychol Soc.*, *16*, 984-994.
- Underwood, B. J. (1965). False recognition produced by implicit verbal responses. *Journal of Experimental Psychology*, *70*, 122-129.
- Van Der Linden, M., Coyette, F., Point Renaud, J., Kalafat, M., & al., e. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items. In M. Van Der Linden, S. Adam & A. Agniel (Eds.), *L'évaluation des troubles de la mémoire* (pp. 25-37). Marseille: Solal.
- Verfaellie, M. (2000). Semantic learning in amnesia. In L. Cermak (Ed.), *Handbook of neuropsychology* (pp. 335-354). Amsterdam: Elsevier Science.

- Viard, A., Chételat, G., Lebreton, K., Desgranges, B., Landeau, B., de La Sayette, V., et al. (2011). Mental time travel into the past and the future in healthy aged adults: An fmri study. *Brain Cogn.*, 75, 1-9.
- Victor, M., Adams, R. D., & Collins, G. H. (1971). *The wernicke-korsakoff syndrome*. Philadelphia: Davis.
- Viggiano, M., Galli, G., La Corte, V., & Ragazzoni, A. (2010). Temporal dynamics of memory-related effects in older and young adults: An event-related potential study. *Exp Aging Res.*, 36, 206-229.
- Vilberg, K. L., & Rugg, M. D. (2008). Memory retrieval and the parietal cortex: A review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia*, 46, 1787-1799.
- Visser, M., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2010). Semantic processing in the anterior temporal lobes: A meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22, 1083-1094.
- Walla, P., Hufnagl, B., Lindinger, G., Deecke L, Imhof, H., & Lang, W. (2001). False recognition depends on depth of prior word processing: A magnetoencephalographic (meg) study. *Brain Res Cogn Brain Res.*, 11, 249-257.
- Walla, P., Hufnagl, B., Lindinger, G., Imhof, H., Deecke, L., & Lang, W. (2001). Left temporal and temporoparietal brain activity depends on depth of word encoding: A magnetoencephalographic study in healthy young subjects. *Neuroimage*, 13(3), 402-409.
- Walla, P., Püregger, E., Lehrner, J., Mayer, D., Deecke, L., & Dal Bianco, P. (2005). Depth of word processing in alzheimer patients and normal controls: A magnetoencephalographic (meg) study. *J. Neural. Transm.*, 112(5), 713-730.
- Warburton, E., Wise, R. J. S., Price, C. J., Weiller, C., Hadar, U., Ramsay, S., et al. (1996). Noun and verb retrieval by normal subjects. Studies with pet. *Brain*, 119, 159-179.
- Warrington, E. K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology.*, 27, 635-657.
- Warrington, E. K., & Shallice, T. (1984). Category specific semantic impairments. *Brain*, 107, 829-853.
- Wegesin, D. J., Friedman, D., Varughese, N., & Stern, Y. (2002). Age-related changes in source memory retrieval: An erp replication and extension. *Cognitive Brain Research*, 13, 323-338.
- Weiler, J., Suchan, B., & Daum, I. (2010). When the future becomes the past: Differences in brain activation patterns for episodic memory and episodic future thinking. *Behav Brain Res*, 212, 196-203.
- Weinstein, E., & Lyerly, O. (1968). Confabulation following brain injury. *Archives of General Psychiatry*, 18, 348-354.
- Westmacott, R., Black, S., Freedman, M., & Moscovitch, M. (2004). The contribution of autobiographical significance to semantic memory: Evidence from alzheimer's disease, semantic dementia and amnesia. *Neuropsychologia*, 42, 25-48.
- Wilding, E., & Rugg, M. (1996). An event-related potential study of recognition memory with and without retrieval source. *Brain*, 119, 889-905.
- Wilding, E. L. (2000). In what way does the parietal erp old/new effect index recollection? *Int J Psychophysiol*, 35(1), 81-87.
- Wilding, E. L., & Sharpe, H. (2003). Episodic memory encoding and retrieval: Recent insights from event-related potentials. In A. Zani, A. M. Proverbio & M. I. Posner (Eds.), *The cognitive electrophysiology of mind and brain* (Vol. 169-196): Elsevier.
- Wolk, D. A., Sen, N. M., Chong, H., Riis, J. L., McGinnis, S. M., Holcomb, P. J., et al. (2008). Erp correlates of item recognition memory: Effects of age and performance. *Brain Res*, 1250, 218-231.

- Wyke, M., & Warrington, E. (1960). An experimental analysis of confabulation in a case of korsakoff's syndrome using a tachistoscopic method. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 327-333.
- Yakovlev, P. I. (1948). Motility, behaviour, and the brain: Stereodynamic organization and neural coordinates of behaviour. *J Nerv Ment Dis*, 107, 313-335.
- Yonelinas, A. (2001). Components of episodic memory: The contribution of recollection and familiarity. *Philosophical Transactions of the Royal Society London B Biological Science*, 356, 1363-1374.
- Yonelinas, A. (2001). Components of episodic memory: The contribution of recollection and familiarity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356, 1363-1374.
- Yonelinas, A., Kroll, N., Dobbins, I., Lazzara, M., & Knight, R. (1998). Recollection and familiarity deficit in amnesia: Convergence of remember-know process dissociation, and receiver operating characteristics data. *Neuropsychology*, 12, 323-339.
- Yovel, G., & Paller, K. (2004). The neural basis of the butcher-on-the-bus phenomenon: When a face seems familiar but is not remembered. *Neuroimage*, 21, 789-800.
- Zamrini, E., Maestu, F., Pekkonen, E., Funke, M., Makela, J., Riley, M., et al. (2011). Magnetoencephalography as a putative biomarker for Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis.*, 2011, 280-289.
- Zion-Golumbic, E., Kutas, M., & Bentin, S. (2010). Neural dynamics associated with semantic and episodic memory for faces: Evidence from multiple frequency bands. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(2), 263-277.

Table des Figures

Figure 1 : Représentation comparative des relations entre les systèmes de mémoire.....	27
Figure 2 : Le modèle SPI (pour Sériel Parallèle Indépendant) de Tulving (1995)	28
Figure 3 : Taxonomie des systèmes de mémoire selon Squire	30
Figure 4 Modèle à entrée multiple de Hodges et collaborateurs (Hodges et Graham, 2001) ..	31
Figure 5 : Le modèle MNESIS (Eustache & Desgranges, 2008).....	33
Figure 6 : Les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer..	38
Figure 7 : Coupe vertico-frontale de la formation hippocampique et de l'isocortex contigu..	50
Figure 8 : Le circuit de Papez.....	51
Figure 9 : Trois composantes de l'effet old/new	60
Figure 10 : Systèmes impliqués dans la production de faux souvenirs selon le modèle proposé par Kopelman (1999)..	84
Figure 11 : Modèle des processus de contrôle impliqués dans la récupération d'un souvenir	95
Figure 12 : Fonctionnement de la TC et de la KC chez les sains.....	101
Figure 13 : Dysfonctionnement de la TC, dans le cadre de la confabulation.	103
Figure 14 : Modèle des confabulations selon Metcalf et al.2007.....	105
Figure 15 : Représentation du problème direct.	141
Figure 16 : Sources dans la dernière fenêtre temporelle - tâche de mémoire sémantique	146
Figure 17 Pourcentage de bonnes et mauvaises réponses dans la tâche de mémoire épisodique pour les visages connus et pour les visages inconnus dans chaque groupe de participants... ..	153
Figure 18 : Illustration de l'activité magnétique évoquée pendant la tâche de mémoire sémantique.....	155
Figure 19 : Illustration de l'activité magnétique évoquée pendant la tâche de mémoire épisodique pour les visages connus	160
Figure 20 : Illustration de l'activité magnétique évoquée pendant la tâche de mémoire épisodique pour les visages inconnus	161
Figure 21 : Représentation de 6 différentes administrations de la batterie d'évaluation des confabulations.	192
Figure 22 Tâche de reconnaissance continue	194
Figure 23 : Tâche Multiple/Unique	195
Figure 24 : (a) Représentation du circuit de Papez (1937), (b) Représentation des faisceaux de fibres de substance blanche à l'intérieur du circuit de Papez, (c) Diagramme proposé par	

Maclean désignant les connexions de l'hippocampe (d) Représentation des faisceaux de substance blanche chez le patient TA dans l'hémisphère gauche (d) et droit (e). 199

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Variables démographiques et cliniques des deux populations	148
Tableau 2 : Résultats des ANOVA – tâche de mémoire sémantique.....	156
Tableau 3 : Résultats du patient TA à la tâche de reconnaissance continue	194
Tableau 4 : Réponses du patient TA à la tâche Multiple/Unique	196

Annexes

Annexe I La Magnétoencéphalographie

1. Principes généraux

La magnétoencéphalographie (MEG) est une technique d'exploration fonctionnelle du cerveau qui permet de mieux comprendre son organisation fonctionnelle ainsi que la dynamique des processus mentaux. Cette technique, non-invasive, consiste à enregistrer à proximité de la tête les champs magnétiques résultant de l'activité cérébrale. Elle permet d'observer cette activité en temps réel.

La MEG mesure les variations des champs magnétiques produits par les courants ioniques principalement générés par les potentiels post-synaptiques des cellules pyramidales du cortex cérébral. Contrairement aux potentiels électriques enregistrés par EEG, les champs magnétiques ne sont pas sensibles aux variations de conductivité, ni à l'anisotropie des milieux qu'ils traversent, ce qui explique qu'ils ne sont pas altérés par les différentes couches (liquide céphalo-rachidien, méninges, os, graisse, peau) qu'ils doivent traverser pour gagner la surface du crâne.

L'excitation d'un neurone à travers une synapse entraîne l'ouverture de canaux ioniques au niveau de sa membrane. La composition ionique étant différente à l'intérieur et à l'extérieur des cellules, l'ouverture des canaux engendre un mouvement de particules chargées dans le milieu intra- et extra-cellulaire. Ces courants dits primaires sont à l'origine des mesures EEG ou MEG. Ce sont les courants post-synaptiques engendrés dans les dendrites des cellules qui sont captés majoritairement sur le scalp. Les potentiels d'action se propageant le long des axones des cellules nerveuses génèrent deux courants de sens opposé et donc un champ électromagnétique quadripolaire, qui s'atténue très vite avec la profondeur, et n'est donc pas détectable à l'extérieur du crâne. Les courants sources ou primaires engendrent ensuite des courants secondaires appelés courants volumiques, de façon à maintenir la conservation de la charge, les lignes de courant ainsi formées se ferment après circulation dans le volume entier de la tête.

Le champ magnétique enregistré dans les systèmes MEG est dû à l'ensemble des courants primaires et volumiques. Le champ magnétique produit par un seul potentiel post-synaptique étant trop faible pour être détecté par la MEG, c'est l'activité synchrone de millions de neurones qui est mesurée. C'est pourquoi les activités essentiellement enregistrées en surface proviennent des neurones du ruban cortical dont l'arborescence dendritique présente une architecture en colonnes. Les courants résultant de l'activité d'une macrocolonne de neurones

sont modélisés par un dipôle de courant, dont la direction est donnée par l'orientation principale des dendrites, soit perpendiculairement localement à la surface corticale, et dont l'amplitude représente l'intégrale des densités de courants dans la colonne considérée.

En MEG et en EEG, on distingue deux types de dipôles de courant suivant leur direction : on désignera par source radiale un dipôle de courant ayant une direction perpendiculaire à la surface de la tête, ce qui correspond aux activations des gyri du cortex ; au contraire, les colonnes de neurones disposées sur les sillons engendrent des dipôles dont direction est tangentielle localement à la surface du crâne (Figure 1).

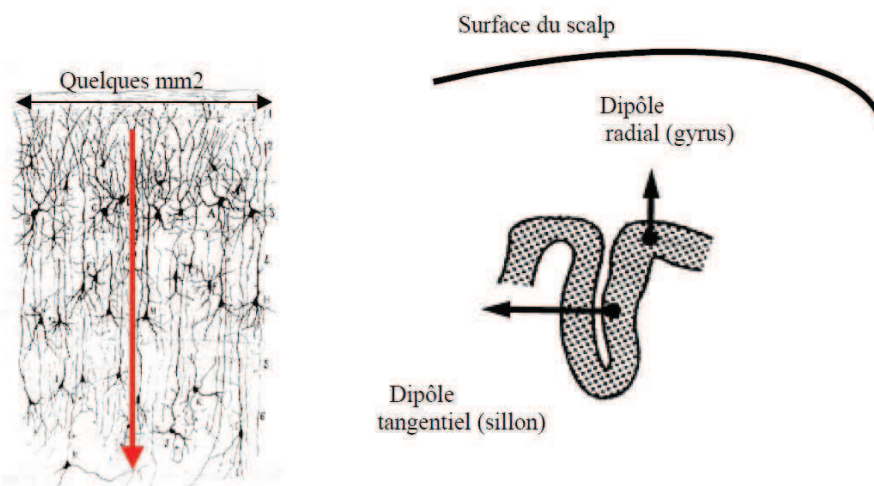


Figure 25 A gauche, macrocolonne de neurones et dipôle de courant équivalent. A droite, schématisation d'une partie de la surface corticale et des directions des dipôles des courants équivalents (d'après Renault et Garnero,2004)

La MEG est principalement sensible aux dipôles électriques qui sont orientés parallèlement à la surface du crâne. En effet, seuls ces dipôles électriques vont pouvoir donner naissance à un champ magnétique mesurable à l'extérieur de la tête.

Les champs magnétiques produits par l'activité neuronale détectables par la MEG ont une intensité variant entre 10^{-12} et 10^{-15} Tesla. La MEG est caractérisée par une excellente résolution temporelle qui est de l'ordre de la milliseconde. Cette résolution temporelle permet d'étudier avec une très grande précision la chronométrie du fonctionnement cérébral.

2. Système de mesure des champs magnétiques évoqués

Pour détecter des champs magnétiques de l'ordre du femto Tesla, la MEG utilise des capteurs de type SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) qui possèdent des propriétés supraconductives (résistance électrique égale à 0) lorsqu'ils sont maintenus à une température de l'ordre de -269 C°. Ceci nécessite que les SQUIDS soient plongés de manière constante

dans l'hélium liquide pour garder leurs propriétés supraconductives. Un très grand nombre de SQUIDs (de 100 à 306 capteurs) sont disposés autour de la tête dans un casque intégré dans un réservoir d'hélium (Figure 2). Contrairement à l'EEG, les capteurs de la MEG ne sont donc pas collés sur le scalp des sujets. De plus, puisque les champs magnétiques produits par l'activité cérébrale sont beaucoup plus faibles que le bruit magnétique environnant, il est nécessaire d'utiliser des systèmes d'atténuation du bruit. Un des systèmes les plus efficaces est de réaliser les enregistrements MEG dans une chambre blindée contre les champs électromagnétiques.

La figure ci-dessous montre le système MEG/EEG de la compagnie CTF qui était installé au Centre MEG de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière et avec lequel nous avons réalisé nos enregistrements. Ce système comporte 151 capteurs MEG.

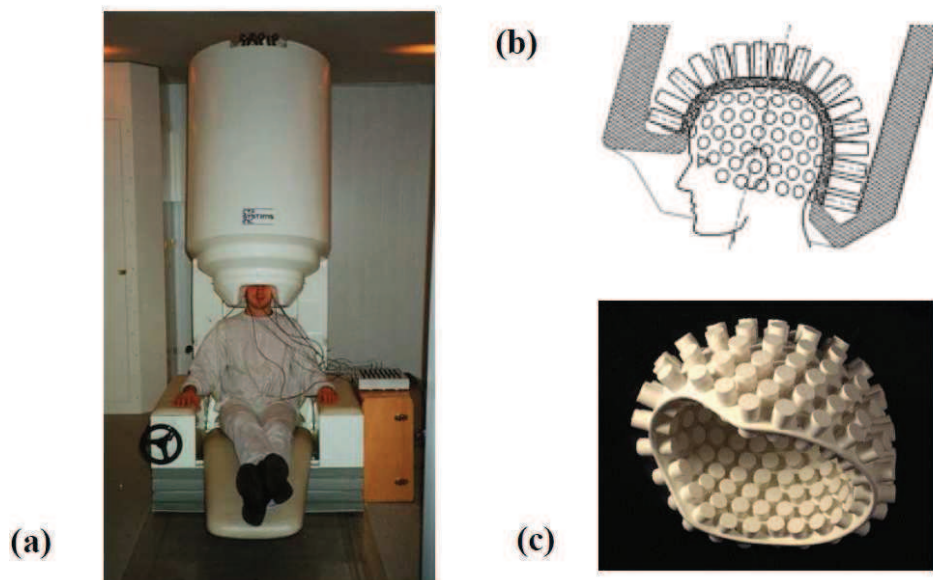


Figure 2 (a) Le Système MEG CTF comportant 151 capteurs, (b) schéma du dispositif des capteurs avec les gradiomètres et l'emplacement de l'Hélium liquide, (c) Photographie du casque portant les bobines réceptrices.

Annexe II Batterie d'évaluation des confabulations (Dalla Barba, 1993, 2008)

Il s'agit d'un questionnaire de 169 questions mettant en jeu le rappel de différents types d'information pour 11 domaines présentées dans un ordre semi-aléatoire :

- MSp : Mémoire sémantique personnelle
- Ots : Orientation spatio-temporelle
- MA : Mémoire autobiographique
- MSGr : Mémoire sémantique générale récente
- MSGc : Mémoire sémantique générale contemporaine
- MSGh : Mémoire sémantique générale historique
- ML : Mémoire linguistique
- Ps : Projet sémantique
- Pe : Projet épisodique
- JPE : 'Je ne sais pas' épisodique
- JPS : 'Je ne sais pas' sémantique

La procédure de cotation de la batterie est explicitée dans les articles 3 et 4 de la partie expérimentale.

1	MSp: Quel âge avez-vous?
2	MSp: Quelle est votre date de naissance?
3	MSp: Dans quelle ville êtes-vous né(e)?
4	MSp: Quel était (ou est) votre profession ?
5	MSp: Quelle était (ou est) l'adresse de votre métier?
6	MSp: Quelle est votre adresse actuelle?
7	MSp: Est-ce que vos parents sont vivants?
8	MSp: Quel métier faisait votre père?
9	MSp: Etes-vous marié(e)?
10	MSp: Avez-vous des enfants?
11	MSp: Comment s'appellent vos enfants ?*
12	MSp: Quel âges ont vos enfants ?*
13	MSp: Quelle est la profession de vos enfants ?*
14	MSp: Quel âge aviez-vous lors de la naissance de votre premier enfant ?*
15	MSp: Avez-vous des frères et sœurs?
16	MSp: Quel âges ont vos frères et sœurs ?*
17	MSp: Comment s'appellent vos frères et sœurs ?*
18	MSp: Quel est (était) la profession de vos frères et sœurs ?*
19	MSp: Quel diplôme (s) avez-vous ?
20	Ots: En quelle année sommes-nous?
21	Ots: En quelle saison sommes-nous?

22	Ots: Quel mois sommes-nous?
23	Ots: Quel jour du mois sommes-nous?
24	Ots: Quel jour de la semaine sommes-nous?
25	Ots: Quelle heure est-il?
26	Ots: Dans quelle ville sommes-nous?
27	Ots: Où sommes-nous maintenant?
28	Ots: Dans quel pays sommes-nous?
29	Ots: A quel étage sommes-nous?
30	Ots: Dans quelle région sommes-nous ?
31	Ots: Dans quel hôpital sommes-nous ?
32	Ots: Dans quel département sommes-nous ?
33	Ots: Dans quel service sommes-nous ?
34	Ots: Sommes-nous le matin ou l'après-midi ?
35	MSGr: Qui est Claude Erignac ?
36	MSGc: Qu'est-il arrivé à la princesse de Monaco ?
37	MSGc: Qu'évoque pour vous Nuremberg?
38	Ps: Quelles seront les problèmes les plus importants auxquels va se confronter votre pays les 10 prochaines années ?
39	MSGc: Qui est Jacques Anquetil?
40	Ps: Comment va évoluer la question du terrorisme les 10 prochaines années ?
41	Ps: Comment va évoluer l'Europe les 10 prochaines années ?
42	Ps: Quels seront les avancées médicales les plus importants qui prendront place dans les 10 prochaines années ?
43	MSGc: Qu'évoque pour vous Tchernobyl ?
44	Pe: Qu'allez-vous faire le jour de Noël?
45	ML: Que veut dire Perséverer?
46	MSGc: Que s'est-il passé en Mai 68 ?
47	ML: Que veut dire Bienfait?
48	MSGr: Que s'est-il passé le 11 septembre 2001 ?
49	Ps: Quelles seront les changements économiques auxquels ont va s'affronter dans les 10 prochaines années ?
50	MSGh: Qui est Sarah Bernard ?
51	JPE: Est-ce que vous vous rappelez ce que vous avez mangé au dîner mardi il y a 15 jours?
52	MA: Qu'avez-vous fait le week-end précédent ?
53	MA: Qu'avez-vous fait tout à l'heure?
54	Ps: Quels seront les avancées scientifiques les plus importantes qui prendront place dans les 10 prochaines années ?
55	JPS: Qui a remporté la palme d'or à Cannes en 1980 ?

56	MSGh: Qui est Descartes ?
57	MSGc: Qu'est-il arrivé à Salvador Allende?
58	JPS: Qui a gagné le championnat de football en 1982?
59	Pe: Qu'allez-vous faire la semaine prochaine ?
60	JPE:Est-ce que vous vous rappelez de ce que vous avez fait le 9 octobre 1991?
61	MA: Qu'avez-vous avez fait Noël dernier?
62	JPS: Comment se prénomme la femme de Jimmy Carter ?
63	MSGc: Qu'évoque pour vous la chute du mur de Berlin ?
64	MSGh: Qui est Claude Monet?
65	JPE: Est-ce que vous vous rappelez de ce que vous avez fait le 18 avril 1979?
66	JPS: Qui est Ahmad Fahti?
67	MSGh:Qui est Jeanne d'Arc ?
68	JPE: Est-ce que vous vous rappelez comment vous avez passé le jour de votre 27e anniversaire?
69	ML: Que veut dire Longévité?
70	Ps: Quels seront les prochains candidats aux élections républicaines en France?
71	JPE: Est-ce que vous vous rappelez de ce que vous étiez en train de faire il y a juste un mois?
72	MA: Qui avez-vous vu ce matin?
73	JPS: Quel aviateur à traversé en premier la mer "Méditerranée"?
74	MSGh: Que s'est-il passé en 1789?
75	MSGh: Qu'évoque pour vous l'affaire Dreyfus?
76	JPS: Qui a gagné la compétition d'épée aux derniers jeux olympiques ?
77	ML: Que veut dire Badaud?
78	JPS: Ville française fondée 600a.J.C?
79	Pe: Qu'allez vous faire ce soir (cet après-midi)?
80	JPS: Qui a été le ministre des affaires étrangères en 1965?
81	JPS: Quel est le président de la République Mexicaine ?
82	Ps: Quels changements prévoyez vous dans les 10 prochains années à Paris ?
83	MSGh: Qu'évoque pour vous la guerre de cent ans?
84	MA: Pourquoi êtes-vous à l'hôpital ?
85	Pe: Quand irez-vous au restaurant la prochaine fois?
86	MSGh: Qu'évoque pour vous la guerre de sécession ?
87	Pe: Qu'allez-vous faire après demain?
88	MSGc: Qui est Giscard D'Estaing ?
89	Ps: Quels seront les avancées scientifiques les plus importantes qui prendront place dans les 10 prochaines années ?
90	Pe: Que ferez-vous le prochain week-end?

91	ML: Que veut dire Chanceler?
92	JPE: Est-ce que vous vous rappelez de ce que vous étiez en train de faire il y a juste un an?
93	MA: Vous rappelez-vous du dernier grand déplacement (voyage) que vous avez fait récemment?
94	JPS: Qui a été le successeur de Arthur III?
95	MSGr: Qu'évoque pour vous la station Mir ?
96	JPS: Quel était le prix Nobel de la paix en 1992 ?
97	MSGh: Qui est Voltaire ?
98	JPE: Vous rappelez-vous ce que vous portiez le premier jour d'été de 1979 ?
99	MSGc: Qu'évoque pour vous l'appel du 18 juin 1940
100	JPS: Quel était le ministre des transports sous Georges Pompidou ?
101	MSGh: Qui a découvert l'Amérique ?
102	JPE: Vous rappelez- vous comment vous avez passé Noël en 1993 ?
103	Ps: Quelles seront les questions religieuses les plus importantes dans les 10 prochaines années ?
104	MSGc: Qui est de Gaulle ?
105	JPS: Qui est Joseph Garnier?
106	MSGr: Qu'évoque pour vous la vache folle?
107	MSGr: Qui est Sadam Hussein ?
108	MSGh: Qui est George Clemenceau?
109	MA: Depuis quand êtes-vous hospitalisé?/ Comment est-vous venu dans la consultation ?
110	JPS: Quel était le travail du père de Marilyn Monroe?
111	JPE: Est-ce que vous vous rappelez de ce que vous avez fait le 2 septembre 1995?
112	JPE: Est-ce que vous vous rappelez de ce que vous avez fait le 22 janvier 1986?
113	Pe: Quand irez-vous visiter vos parents (ou amis) la prochaine fois?
114	MSGc: Qui est Jean Claude Killy ?
115	MSGh: Qui est Robespierre ?
116	MSGr: Qu'est-il arrivé à la princesse Diana?
117	MSGr: Qu'évoque pour vous l'affaire des paillotes ?
118	ML: Que veut dire Evasif?
119	MSGc: Qui est Marlene Dietrich ?
120	ML: Que veut dire Incinérer?
121	MSGr: Qui est Sophie Marceau ?
122	ML: Que veut dire Falsifier?
123	MSGr: Qu'est ce que l'affaire du Temple Solaire ?
124	MSGr: Qui est Bill Clinton ?

125	JPE: Vous rappelez-vous ce que vous portiez le premier jour d'hiver de 1982 ?
126	Ps: Quels seront les changements technologiques les plus importants dans les 10 prochaines années ?
127	Ps: Quels seront les changements dans les retraites les plus importants dans les 10 prochaines années ?
128	JPE: Est-ce que vous vous rappelez de ce que vous avez fait le 29 juin 1978?
129	MSGh: Qu'est-ce que la bataille de Waterloo ?
130	MA: Est-ce que vous vous rappelez le jour de votre hospitalisation?/ qui a prescrit ce bilan?
131	MSGr: Qu'est-ce qu'évoque pour vous l'Erika ?
132	Pe: Quand verrez-vous un médecin la prochaine fois?
133	Pe: Quand irez-vous au cinéma la prochaine fois?
134	Ps: Quelles seront les questions politiques les plus importantes qu'auront lieu en France dans les 10 prochaines années ?
135	MA: Quand avez-vous été examiné(e) par un médecin la dernière fois?
136	JPS: Qui a gagné le prix Nobel de littérature en 1980?
137	Pe: Qu'allez-vous manger ce soir?
138	MA: Qu'avez-vous mangé hier soir ou ce midi?
139	ML: Que veut dire Connivence?
140	Pe: Que ferez-vous tout à l'heure?
141	JPE: Est-ce que vous vous rappelez de ce que vous avez fait le 7 mars 1996?
142	MSGr: Qui est Ben Laden ?
143	Pe: Qui allez-vous voir ce soir(cet après-midi)?
144	ML: Que veut dire Monopole?
145	MSGr: Qui est Delanoé ?
146	Pe: Que ferez-vous demain?
147	JPE: Est-ce que vous vous rappelez de ce que vous avez fait le 13 mars 1985?
148	Ps: Quels seront les changements plus importants du statut de la femme en Europe dans les 10 prochaines années ?
149	MA: Qu'avez-vous fait lors de votre dernier anniversaire ?
150	Ps: Quelles seront les changements climatiques auxquels ont va s'affronter dans les 10 prochaines années ?
151	JPE: Vous rappelez-vous quels vêtements vous portiez le premier jour de printemps de 1997 ?
152	MSGc: Qu'est-ce que l'affaire du Watergate ?
153	MSGh: Comment est mort Louis XVI ?
154	MSGr: Que s'est-il passé dans le Golfe dernièrement ?
155	ML: Que veut dire Litige?
156	MA: Qu'avez-vous avez fait hier?


157	MSGr: Qui est Vladimir Poutine ?
158	MSGc: Qu'est-il arrivé à Kennedy?
159	MA: M'avez vous déjà vu ou connu avant ?
160	ML: Que veut dire Esquisse?
161	MA: Vous rappelez-vous du jour de votre mariage (ou du mariage d'un proche) ?*
162	ML: Que veut dire Invectiver?
163	ML: Que veut dire Pédant?
164	Ps: Quels seront les avancées de la conquête spatiale les plus importantes qui prendront place dans les 10 prochaines années ?
165	MSGc: Quand a commencé la première guerre mondiale ?
166	Pe: Quand allez vous prendre des vacances ou entreprendre un déplacement important?
167	MSGh: Que s'est-il passé en 1515 ?
168	Pe: Quand irez-vous à la banque la prochaine fois?
169	ML: Que veut dire Emulation?

Annexe III

La Corte, V., George, N., Dalla Barba, G. (2011) Model of the hippocampo-cortical connectivity in “Temporal Consciousness” in normal and pathological memory: The Hippocampus, Memory and Temporal Consciousness project, IRBM, 32,54-59
(voir ci-après)



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com

IRBM

IRBM 32 (2011) 54–59

Original article

Model of the hippocampo-cortical connectivity in “Temporal Consciousness” in normal and pathological memory: The Hippocampus, Memory and Temporal Consciousness project

Modélisation des interactions entre l'hippocampe et le cortex dans « la Conscience Temporelle » dans le fonctionnement normal et pathologique de la mémoire: le projet Hippocampe, Mémoire et Conscience Temporelle

V. La Corte^{a,b,*,c}, N. George^{a,b,c}, G. Dalla Barba^{a,b,c,d,e}

^a UMR-S975, centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière, université Pierre-et-Marie-Curie Paris-6, 75013 Paris, France

^b Inserm U975, hôpital de la Salpêtrière, pavillon Claude-Bernard, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^c Cnrs, UMR 7225, 75013 Paris, France

^d Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Trieste, 34127, Italy

^e Service de Neurologie, hôpital Henri Mondor, AP-HP, 94010 Créteil, France

Received 21 November 2010; received in revised form 8 January 2011; accepted 11 January 2011

Available online 18 February 2011

Abstract

Within the framework of Memory, Consciousness and Temporality Theory (MCTT) confabulation is not a ‘pure’ memory disorder, but rather a pathological condition that involves the Temporal Consciousness (TC), (i.e. being conscious of one’s own past, present and future). According to the MCTT, TC remains unimpaired in confabulating patients, as it is in normal subject, but it does not operate correctly. There is an increasing converging evidence that lesions, which produce amnesia also produce deficits of TC. This suggests that the integrity of the medial temporal lobe (MTL) and related structures is crucial for the normal functioning of TC. The overall goal of the study is to evaluate the role of the MTL (in particular the hippocampus) and of its connections to other cortical areas in cognitive tasks related to TC. We mainly focus on the theoretical framework of the work and we describe the cognitive task that will be used to evaluate TC in normal subjects and in patients with memory disorder. © 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Confabulation; Memory; Consciousness; Time; Memory Disorder

Résumé

Dans le cadre de la Memory Consciousness and Temporality Theory (MCTT), la confabulation n’est pas considérée comme un pur déficit de mémoire, mais plutôt comme une condition pathologique plus complexe, qui implique la Conscience Temporelle (CT) (i.e. être conscient de son propre passé, ainsi que de son propre présent et futur). Selon la MCTT, la CT est encore intacte chez les patients confabulateurs, comme chez les sujets sains, mais son fonctionnement est anormal. Il existe des preuves convergentes du fait que des lésions qui produisent l’amnésie produisent également un dysfonctionnement de la CT. Cela suggère que l’intégrité du lobe temporal médial (LTM) et de structures liées est cruciale pour le fonctionnement normal de la CT. L’objectif principal de cette étude est d’évaluer le rôle du LTM (en particulier de l’hippocampe) et de ses connexions avec d’autres zones cérébrales dans les tâches cognitives utilisées pour l’évaluation de la CT. Nous décrivons ici le cadre théorique dans lequel ce projet s’inscrit ainsi que la tâche cognitive utilisée en vue d’évaluer la CT pour les sujets sains et pour les différentes populations pathologiques étudiées.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Confabulation, Mémoire, Conscience, Temporalité, Déficit de mémoire

* Corresponding author.

E-mail address: valentina.la.corte@etu.upmc (V. La Corte).

1. Introduction

Memory disorders are not only characterized by forgetting. “Memory distortions” also occur, and, among these, confabulation, which consists in actions and verbal statements that are inconsistent with the patient’s history, background, present and future [1,2].

It is known that confabulation is not limited to remembering personal past episodes, but also involves the patient’s present and future [3–6].

Patients who confabulate not only remember “another” past but are also living “another” present and planning “another” future. Hence, confabulation, like amnesia, is not a pure memory phenomenon, but it concerns Temporal Consciousness (TC) that is personal temporality, past, present and future, as a whole. TC opens the possibility of a temporal existence for the subject. A subject aware of a temporal existence is conscious of a personal past when remembering, a personal present, in which he/she is oriented, and a personal future, in which he/she is projected. These ideas are part of the Memory Consciousness and Temporality Theory (MCTT), which has been detailed elsewhere [1].

In this paper we present the Hippocampus, Memory and Temporal Consciousness Project. Its principal aim is to study the functioning of TC and its neural correlates in normal subjects and in different types of memory disorders. We first describe the MCTT, that represents the main theoretical framework of this study and after a description of the principal objectives we detail the different types of population, which are planned to be studied. We then focus on describing a task concerning the cognitive and neuropsychological evaluation of TC, in particular the Confabulation Battery.

2. The Memory, Consciousness and Temporality Theory (MCTT)

The MCTT relies on a hypothesis concerning the relation between memory, consciousness and temporality in normal subjects (Fig. 1) and in confabulation (Fig. 2).

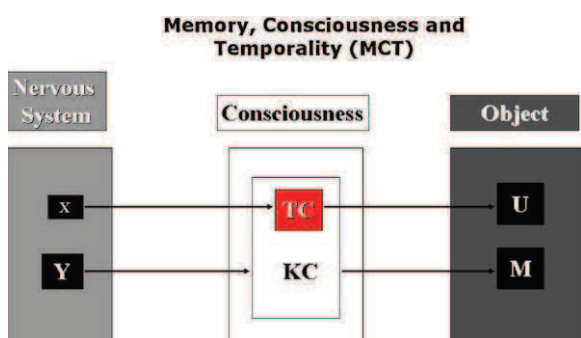


Fig. 1. A hypothesis concerning the normal relation between memory, consciousness, and temporality. NS: nervous system; X, Y: patterns of modification of the nervous system, X: less stable pattern, Y: more stable pattern. Less stable modifications of the brain are linked to the TC, which address the uniqueness of the object consciousness (unique event with a specific temporal context). More stable modifications of the brain (Y) are related to the KC, which address the multiplicity of the object consciousness (repeated events, like habits and over-learned information)

Memory, Consciousness and Temporality (MCT)

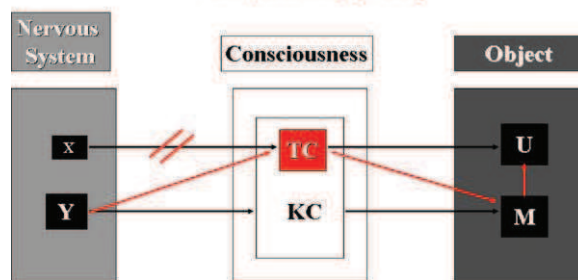


Fig. 2. Abnormal functioning of TC in confabulation (TC addresses M as U). In confabulating patients TC remains present but is not interacting with less stable patterns of modification of the brain, because these modifications are abolished or inaccessible. In this condition TC interacts with more stable patterns of modification of the brain and addresses the object’s M, habits, routines, repeated events as U a specific unique past event.

The most important aspects of the MCTT relevant to the interpretation of confabulation are summarized here:

- events produce atemporal and aspecific modifications in the brain. These modifications, represented in Fig. 1 as X, Y, are atemporal in the sense that they do not contain any information concerning time. They are aspecific in the sense that they do not contain any information specifying that they are representing episodes, meanings, rules, procedures, algorithms, etc.;
- the modifications in the brain can be more or less stable or more or less vulnerable depending on a number of variables. These variables include, attention at encoding, emotional value of the event, depth of encoding, repeated experience of the same event, etc.;
- Consciousness means to be conscious “of something in a specific way”. That means that consciousness is not an aspecific dimension that passively receives different types of already specified information and become aware of it, but rather that different types of consciousness exist, each representing an original and irreducible way of addressing the world. Different types of consciousness include, among other Temporal Consciousness and Knowing Consciousness (KC). TC means to become aware of something as part of a personal past, present or future, KC means to become aware of something as a meaning or as an element of impersonal knowledge (i.e. information not referring to specific personal episodes);
- the object of consciousness represents a determination and an undetermination, what we have called U(niqueness) and M(ultiplicity). TC addresses the object’s U, whereas KC addresses its M. For example, this pen on the desk is both “a pen” and “the pen”. In the first case it is an undetermined pen, something that belongs to the category of “pens”, an object that I recognize and use appropriately because I recognize it. On the contrary in the second case “the pen” is a determined object, it is exactly this pen in front of me, the pen I bought yesterday and that I will be using tomorrow. So the pen reveals a U and a M. M is reflected in its being a pen

and not a different object. U manifests itself in its being this precise pen and not another;

- less stable and more vulnerable patterns of modifications of the brain are necessary, but not sufficient, for the interaction between TC and the object's U, whereas more stable and less vulnerable modifications of the brain are necessary but not sufficient, for the interaction between KC and the object's M.

According to the MCTT, in confabulating patients, TC is present, as in normal subject, and addresses the object's U, just as in normal subjects. These patients can still remember their past, they are present to a world and they can project themselves into a personal future.

But in doing this they make errors, sometimes really bizarre errors. What is actually happening in these patients is that TC remains present, but it is not interacting with less stable patterns of modification of the brain, because these modifications are abolished or inaccessible. Most of the time the result of this condition is that personal habits and routines are considered in a personal temporal framework.

When asked what they have done the previous day or what they are going to do the following day, confabulating patients typically answer with memories and plans that they usually have in their daily life. Although admitted to the hospital, they will say, for example, that they went out shopping the previous day and that they will be visiting some friends the following day, acts that presumably were part of their routine life. According to the MCTT, in this condition, TC interacts with more stable patterns of modification of the brain and addresses the object's M, habits, routines, repeated events as U, a specific unique past event (Fig. 2).

In non-confabulating amnesic patients we observe a loss of TC. These patients not only do not consciously remember their past, but neither can they imagine their personal future and they are lost in a "non time", a sort of instantaneous present.

3. Neural correlates of temporal consciousness

Now the question is "which brain structures need to be intact for the normal functioning of TC? Which one are altered in confabulation, and damaged in amnesia?"

Based on their own data and data from the literature, Dalla Barba and Boissé concluded that the absence of confabulation in patients with hippocampal lesions distinguishes them from patients with damage in other brain areas involved in memory [7]. Gilboa and Moscovich [8] found that only two out of 79 patients with confabulation had lesions involving the medial temporal lobe (MTL). These patients had lesions in more than 20 brain regions, although the frontal lobe was preferentially affected, but almost all these patients had preserved MTL. Twenty-eight additional confabulating patients not included in Gilboa's and Moscovich review also had preserved MTL. According to this view, the integrity of the MTL is essential for both normal and pathological episodic memory retrieval, because it is necessary in order for an individual to be conscious of a personal past, be it real or confabulated.

However, the integrity of the MTL is essential not only for normal or distorted, as in confabulation, episodic remembering of one's own personal past, but it is also crucial for projecting one's own personal future, i.e. the ability, for example, to predict what one would be doing next day or how one would spend next vacations. In other words, there is evidence in favor of a role of the MTL not only in episodic remembering but also in TC i.e. conscious awareness of personal past and future [1–7]. Further evidence on the involvement of the MTL in TC comes from a recent neuroimaging study, which showed that in normal subjects the hippocampus was activated both when individuals remembered their past and when they imagined their future [9].

Thus, according to the Memory, Consciousness and Temporality Theory:

- MTL seems to be a good candidate as the neural correlate of TC. It is the neural "temporal" device by which a piece of information assumes a temporal dimension, allowing individuals to be conscious of a personal past, present and future;
- lesions to the MTL determine the loss of TC, preventing individuals to remember their personal past, be oriented in the present and project their personal future;
- if the MTL is intact but other temporo-parietal areas are damaged or disconnected from it, confabulation and other types of memory distortions are present, because the MTL receives and provides a temporal dimension to altered information from these areas;
- if the MTL is intact but the orbitofrontal cortex and basal forebrain or their projections from the MTL are damaged, the MTL is working without the control and monitoring functions of these brain structures. Confabulation and other memory distortions are produced in this condition.

4. Main objectives

The aspects of the MCTT sketched here are the starting point of this project. In particular, a number of questions need an experimental answer:

- what is the in vivo connectivity and disconnection of the MTL and its relationship to normal and pathological memory?
- what is the relationship between MTL atrophy –like in Alzheimer's disease (AD)– and normal and pathological TC?
- within the MTL, are different structures involved in different aspects of memory and TC? In particular, what is the functional neuroanatomy of different regions within the hippocampal formation?
- may memory distortions and, in general, distortions of TC be useful for improving the diagnosis of AD?

This project has a dual objective. The first one concerns basic research and aims at evaluating the role of the MTL (in particular the hippocampus) and of its connections to other cortical areas in cognitive tasks related to TC. We will evaluate this role using an experimental protocol evaluating confabulation in normal controls and different groups of patients with memory impairments, using neuropsychological tools and multimodal

neuroimaging acquisitions in these subjects (MEG, anatomical, functional and diffusion MRI). A neurocomputing model will be built from these data and will aim at simulating the different connectivity between MTL and cortex involved in this memory function, and test assumptions on the role of different hippocampo-cortical links. A second objective is to develop advanced techniques for brain imaging and image processing, in order to accurately characterize the anatomical structure and functional activity of the MTL, together with an estimation of its anatomical and functional connectivity.

In particular, to address the question of *in vivo* connectivity of MTL in normal memory and its disconnectivity in memory disorder, we plan to use the diffusion tensor imaging (DTI) technique. Moreover, to study the anatomoclinical relationship between MTL atrophy and TC we plan to use a neuropsychological tool to evaluate the temporal consciousness and a software, which allow an automated segmentation of the hippocampus [10,11]. Using the ultrahigh field MR imaging (7T) we want to characterize within the MTL the different zones involved in functioning and dysfunction of temporal consciousness.

Finally, the evaluation of memory distortions in current clinical practice may be useful for improving the early diagnosis of AD, which should be included not only in the evaluation of memory deficit in remembering the past, but should involve a more complex neuropsychological evaluation of Temporal Consciousness as a whole.

5. Methods

5.1. Participants

A total of 240 subjects will be recruited in the study. Thirty patients with mild Alzheimer's disease (AD) (MMSE \geq 21), 30 patients with moderate AD (MMSE 16–20), 30 patients with frontotemporal dementia (FTD), 30 patients with an amnesico-confabulatory syndrome of various aetiologies (including Korsakoff's syndrome, anoxia, rupture of anterior communicating artery aneurysms), 30 non-confabulating amnesic patients of various aetiologies. Control subjects will be recruited according to four age groups: 30 subjects, age 20–35 years, 30 subjects, age 35–50, 30 subjects, age 50–65, and 30 subjects, age 65 and more.

5.2. Procedure

This project will be divided into seven tasks that we plan to realize in parallel or sequentially according to their objectives. The first three tasks concern new developments for MTL imaging that are required for the analysis of neuroimaging data, the fourth task is the experimental part of the project, and concerns the design of the experimental protocol for analyzing TC and its distortions, as well as the recruitment of the different groups of subjects and the multimodal image acquisition. We want to test the cognitive hypotheses through the study of several groups of patients in order to cover a wide spectrum of memory disorders, including different types of amnesia and confabulations. An important part of the scientific program concerns the data

processing and it is separated into two parts: one concerning the anatomical and MEG information, since they are closely linked, and another one concerning the DTI analysis. The last task concerns the construction and testing of the neurocomputing model according to all the neuroimaging results which should help to select the anatomical regions included in the domain, and the results of MEG localization will allow to test the different hypotheses of the nature of connectivity between MTL and cortex, and its impairment in the different forms of pathological memory.

We focus here on the fourth task, which concerns the cognitive task that we plan to use to evaluate, at quantitative and qualitative levels, confabulation in normal controls and in the different pathological population.

Confabulations will be collected with the Confabulation Battery (CB) [2–12]. The CB involves the retrieval of various kinds of information and consists of 165 questions, 15 for each of the following domains:

- Personal Semantic Memory (age, date of birth, current address, number of children, etc.);
- Episodic Memory. Episodic, autobiographical questions;
- Orientation in Time and Place;
- Linguistic Semantic Memory. Items 16 to 30 of the WAIS vocabulary subtest were selected for a word definition task;
- Recent General Semantic Memory. Knowledge of facts and people, which have been repeatedly reported in the news during the last ten years. For example, “Who is Ben Laden?”;
- Contemporary General Semantic Memory. Knowledge of famous facts and famous people from 1940 to 1990. For example, “What happened in Paris in May 1968?”;
- Historical General Semantic Memory. Knowledge of famous facts and famous people before 1900. For example, “What happened in 1789?”;
- Semantic Plans. Knowledge of issues and events likely to happen in the next ten years. For example, “Can you tell me what you think will be the most important medical breakthrough likely to take place in the next ten years?”;
- Episodic Plans. Personal events likely to happen in the future. For example, “What are you going to do tomorrow?”;
- “I don't know” Semantic. These were questions tapping semantic knowledge and constructed so as to receive the response “I don't know” from normal subjects. For example, “What did Marilyn Monroe's father do?”;
- “I don't know” Episodic. These questions tapped episodic memory and were constructed so as to receive the response “I don't know” by normal subjects. For example, “Do you remember what you did on March 13, 1985?”.

The three subordinates dimensions of temporal consciousness, present past and future, are evaluated with questions tapping orientation in time and place, Episodic Memory and Episodic Plans respectively. Questions from the 11 domains are presented to the participants in a semi-randomized order. Responses are scored as “correct”, “wrong”, “I don't know”, and “confabulation”. For episodic memory, responses are scored “correct” when they match information obtained from the

patient's relatives. Correct responses are self-evident for semantic memory questions. For "I don't know" questions, both Semantic and Episodic, an "I don't know" response is scored as correct. Since there is no external criterion that is capable enough to define confabulation, an arbitrary decision has to be made necessarily to detect it. In order to distinguish between a wrong response and a confabulation, a clear-cut decision is adopted only for answers to questions probing orientation in time. In this case the most strict criterion is chosen: answers to questions regarding the current year, season, month, day of the month, day of the week and hour of the day are judged to be confabulations only if erring for more than 5 years, one season, 2 months, 10 days, 3 days or 4 hours, respectively. Minor distortions will be considered errors, whereas major discrepancies between the expected and the given answer will be considered confabulations, regardless of their content.

6. Discussion

The principal aim of this project is to characterize the cognitive functioning and the neural correlates of "Temporal Consciousness" in healthy subjects and its dysfunctioning in different types of memory disorders.

This project will bring important new theoretical findings on memory and its impairments, by using a dual approach based on experimental and neurocomputing modeling derived from an original cognitive theory that enlarges the previous theories on episodic memory.

In a previous study [6] we have shown that patients with different pathologies and different type and site of lesions shown, with little variance, the same pattern of confabulation. In particular, we described the performance of a group of mild AD patients and a group of Confabulating amnesics (CA) of different etiology on the Confabulation Battery.

At a quantitative level, AD patients confabulated significantly less than CA patients and can be considered "mild" confabulators.

As described above, several studies have shown that in confabulating patients, the MTL is relatively intact and the most common lesion site in confabulation is in the basal forebrain [13]. Confabulation can be considered as a dysfunction of Temporal Consciousness within the framework of MCTT. TC remains present in confabulating patients, as in normal subjects, but it does not operate normally. We could argue that AD patients are "mild confabulators" because they have a reduced TC compared to CA patients, explained by a relative atrophy in the MTL. At a qualitative level, consistent with our prediction, the main finding of the La Corte et al.'s study demonstrates that the most frequently found confabulations in patients consisted of habits confabulation (i.e. confabulations consisting of personal habits, which are considered by the patient as specific personal episodes.).

To test the anatomical hypothesis concerning the neural correlates of TC, we will perform, within the framework of this project, an anatomoclinical correlation study in which the main aim is to correlate the volume of hippocampus formation to the score obtained on the Confabulation Bat-

tery by using an automated segmentation of the hippocampus [11].

If the MTL is a neural correlate of TC, according to our hypothesis, the level of confabulation should decrease with the increase of atrophy in the MTL. Advanced and innovative signal and image processing methods will be developed in order to give an accurate estimation of hippocampus functional and anatomical properties. For this, a new anatomical model will be built, based on ultra high field MR imaging. This model will give the basic prior knowledge to derive new mathematical modeling of these structures and sophisticated MEG source localization methods, to accurately estimate the hippocampus neural activity and its coherence with the activities of cortical regions. New findings on its connectivity will also be provided using high field diffusion imaging. These methodological developments will be crucial for the analysis of memory systems and more generally all systems involving the MTL.

This project has several technical challenges related to both image acquisition and image analysis methods.

The first challenge regards ultra high field MR imaging (7T) of the medial temporal lobe. For this, the consortium holds the only French Centre, which has a 7T MR imaging device. Research included in this proposition will be centered on the development of acquisition sequences for highly resolved anatomical imaging, in order to image the inner structure of the hippocampus (grey matter subparts: hippocampal subfields, CA1-CA4, dentate gyrus and subiculum; white matter subparts: alveus and fimbria) [10]. This anatomical description will be completed by the afferent and efferent white matter pathways of the hippocampus using high field diffusion tensor imaging, which is a very novel topic and has not been used so far in the international community (main afferent pathway: perforant path; main efferent pathway: alveus to fimbria to fornix).

Another challenge is to develop a new source localization method from MEG signals that will be able to differentiate the activities of different parts of the hippocampus. For this, we will use sophisticated anatomical models based on the researches performed on the 7T MRI and build high-resolution source localization methods using new regularization techniques in the inverse problem. The neurocomputing model used for modeling episodic memory and Temporal Consciousness has not yet been applied to structures such as the hippocampus, and to cognitive memory functions. If this model fits well with our hypothesis, it will be possible to generalize it to other types of memories and memory-related impairments.

Conflict of interest statement

There are no conflict of interest and the manuscript itself has never been published either electronically or in print.

Acknowledgements

This project was born after an idea of Line Garnero. We are deeply grateful to her for her precious work during the creation of the project, for her enthusiastic idea combining cognitive ques-

tions and methodological challenges. We miss her very much, but we are delighted to have had the great honor to work with her. This work was supported by ANR (project HM-TC, number ANR-09-EMER-006).

References

- [1] Dalla Barba G. Memory, consciousness and temporality. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2002.
- [2] Dalla Barba G. Different patterns of confabulation. *Cortex* 1993;29: 567–81.
- [3] Dalla Barba G. Confabulation: Knowledge and recollective experience. *Cognitive Neuropsychology* 1993;10(1):1–20.
- [4] Dalla Barba G, Cappelletti YJ, Signorini M, Denes G. Confabulation: Remembering “another” past, planning “another” future. *Neurocase* 1997;3:425–36.
- [5] Dalla Barba G, Nedjam Z, Dubois B. Confabulation, executive functions and source memory in Alzheimer’s disease. *Cognitive Neuropsychology* 1999;16:385–98.
- [6] La Corte V, Serra M, Attali E, Boissé MF, Dalla Barba G. Confabulation in Alzheimer disease and amnesia: a qualitative account and a new taxonomy. *J Int Neuropsychological Society* 2010;16(6):967–74.
- [7] Dalla Barba G, Boissé MF. Temporal consciousness and confabulation. Is the medial temporal lobe “temporal”? *Cognitive Neuropsychiatry* 2010;15:95–117.
- [8] Gilboa A, Moscovitich M. The cognitive neuroscience of confabulation: a review and a model. In: Kopelman BM, Wilson B, editors. *The handbook of memory disorder*. Chichester, UK: Wiley; 2002. p. 315–42.
- [9] Addis DR, Wong AT, Schacter DL. Remembering the past and imaging the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia* 2007;45:1363–77.
- [10] Chupin M, Lehericy S, Colliot O, Goerke U, Marjanska M, Ugurbil K, van de Moortele PF. Three-dimensional segmentation of the internal structures of the human hippocampus at 7 Tesla. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2009;17:49.
- [11] Chupin M, Hammers A, Liu RSN, Burdett J, Colliot O, Bardinet E, Duncan JS, et al. Fast and fully automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid anatomic and probabilistic constraints: method and validation on controls and patients with hippocampal atrophy. *NeuroImage* 2009;46(3):749–61.
- [12] Dalla Barba G, Decaix C. “Do you remember what you did on march 13 1985?” A case study of confabulatory hypermnesia. *Cortex* 2009;45(5):566–74.
- [13] Schnider A. *The confabulating mind: How the brain creates reality*. New York: Oxford University Press; 2008.