



HAL
open science

Approche temporelle de la mémoire de reconnaissance visuelle et atteinte au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer

Gabriel Besson

► **To cite this version:**

Gabriel Besson. Approche temporelle de la mémoire de reconnaissance visuelle et atteinte au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer. Neurosciences [q-bio.NC]. Aix-Marseille Université, 2013. Français. NNT: . tel-00858502

HAL Id: tel-00858502

<https://theses.hal.science/tel-00858502>

Submitted on 5 Sep 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.

Aix-Marseille Université
Faculté de médecine de Marseille
Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE

Le 12 juin 2013

Par :
M. Gabriel BESSON
Né le 16 décembre 1983, à Paris (11^e)

Approche temporelle de la mémoire de reconnaissance visuelle et atteinte au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer

Pour obtenir le grade de :
DOCTORAT d'AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ
Spécialité : Neurosciences

Unités de recherche
Centre de recherche Cerveau et Cognition (CerCo)
CNRS CERCO UMR 5549, Université de Toulouse, France

Institut de Neurosciences des Systèmes (INS)
Inserm UMR1106, Aix-Marseille Université, Marseille, France.

Sous la direction de
Emmanuel BARBEAU (*CerCo, Toulouse*)
Pr. Mathieu CECCALDI (*INS, Marseille*)

Membres du Jury
Pr. Hélène AMIEVA (*Rapporteur*)
Pr. Serge BAKCHINE (*Rapporteur*)
Pr. Bernard LAURENT (*Examineur*)
Pr. François ROMAN (*Président*)

Remerciements

Merci aux membres du jury pour leurs intérêts pour mon sujet de thèse, ainsi que pour avoir accepté d'être examinateurs. Leurs regards et leurs retours ont été très enrichissants.

Un grand merci à Emmanuel Barbeau, qui m'a réellement soutenu et guidé le long de cette thèse. Sa présence, son investissement, son enthousiasme et son goût pour la science ont beaucoup compté. J'ai, en particulier, appris de ta capacité à décider : si j'ai pu me perdre dans certains approfondissements, tu as su me montrer l'art du compromis permettant d'aboutir rapidement, sans pour autant perdre en exigence !

Je remercie également Pr. Mathieu Ceccaldi pour le soutien, les encouragements et la confiance avec lesquels il m'a accompagné durant cette thèse. Merci pour le temps que vous avez pris pour notre travail, toujours attentif à ma bonne condition. En plus de votre capacité à saisir l'essentiel, je retiendrai, en particulier, vos qualités humaines au service du travail collaboratif.

Je voudrai remercier aussi Dr. Mira Didic, Dr. Eve Traroni, Pr. Olivier Félician et Eric Guedj, pour leur collaboration, mais aussi pour leur accueil toujours souriant et chaleureux lors de mes séjours à Marseille.

Merci à Sophie Bousquet, Alexia Aït-Abbas, Sébastien Puma et Thibaud Audevard pour leur précieuse collaboration dans le cadre de leur stage de M2 ou M1. En plus d'avoir été efficaces (chacun effectuait plus de 20 passations, toutes incluses dans les études présentées dans cette thèse), il fut particulièrement agréable et sympathique de travailler avec eux. Merci sincèrement !

Je remercie aussi :

- Michèle Fabre-Thorpe. C'était une chance d'effectuer ma thèse au CerCo, en particulier pour la bonne ambiance qui l'anime, non-étrangère à ta direction.
- Gladys Barragan-Jason pour sa constante gentillesse et notre amitié. Avec toi, les discussions et collaborations ont toujours été parfaitement agréables !
- Valérie Condret-Santi pour sa grande gentillesse et son soutien en général. Merci aussi d'avoir accepté de faire la relecture du manuscrit !
- Thomas Busigny pour ses bons conseils, son amitié et nos nombreuses discussions, qui n'ont pas l'air d'être terminées !
- Adri, Marlène, Max, Rama, Roger, Romain, pour leurs amitiés et nos passionnantes discussions. Avec l'espoir que l'avenir nous réserve de belles collaborations !
- Adri, Max, Romain, Ludo, Seb, Alexy, Edd, pour toutes nos parties de squash, au final clés à mon équilibre !
- les étudiants du CerCo, pour l'ambiance, les déjeuners à la cafèt ou dans l'herbe dehors, les soirées... Désolé de ne pas tous vous nommés, mais je garde de très bons et nombreux souvenirs !
- les étudiants de l'Inserm. Ca a toujours été un plaisir pour moi de débarquer à chaque fois plus ou moins à l'improviste... Vous êtes géniaux !
- les « collocs » : Emilie, Christoph et Charlie, pour votre accueil, votre générosité, votre soutien et nos trips. Vous avez été ma famille toulousaine !
- les « parisiens » (amis et famille...). Parce qu'avant vous étiez là, que pendant vous étiez toujours présent, et qu'après vous serez toujours là... c'est l'occasion de vous exprimer toute ma gratitude : je ne serais jamais ce que je suis sans vous !

Enfin, merci Rodi, pour ton éternelle patience, ta tolérance, ton soutien affectif et ta bienveillance sans faille, ta générosité... Je ne pourrai jamais assez te remercier. Tu as tout simplement su être parfaite à mes côtés dans cette aventure... Merci d'être toi.

Résumé de la thèse

La mémoire de reconnaissance visuelle (MRV) est atteinte précocement dans la maladie d'Alzheimer (MA). Or, elle reposerait sur deux processus : la familiarité (simple sentiment d'avoir déjà rencontré un item) et la recollection (récupération de détails associés à l'item lors de son encodage). Si la recollection est clairement atteinte au début de la MA, les résultats concernant la familiarité sont à ce jour contradictoires. Supposée plus rapide que la recollection, la familiarité devrait pouvoir être évaluée directement par une approche temporelle. Son atteinte dans la MA pourrait alors être mieux comprise.

Pour tester ces hypothèses, la procédure comportementale SAB (Speed and Accuracy Boosting) a été créée. Permettant d'étudier les propriétés de la MRV (sa vitesse-limite, *Articles 1 et 2*, ou sa nature « *bottom-up* », *Article 3*) ainsi que l'hypothèse que la familiarité serait plus rapide que la recollection, cette méthode s'est montrée évaluer majoritairement la familiarité (*Article 1*). Chez des patients à risque de MA, une dissociation inattendue au sein de la familiarité a alors pu être révélée, avec une atteinte des signaux tardifs de familiarité (utilisés lors d'un jugement classique), mais une préservation des premiers signaux (supportant la détection rapide évaluée en SAB) (*Article 4*).

En outre, la segmentation manuelle d'images IRM du lobe temporal interne (premières régions cérébrales touchées dans la MA, et clés pour la MRV) a été appliquée à la problématique connexe de l'effet de l'âge au début de la MA (*Article 5*).

Indépendamment, ces méthodes ont permis de mieux comprendre la MRV et son atteinte au début de la MA ; leur combinaison s'annonce très prometteuse.

Abstract

Visual recognition memory (VRM) is impaired early in Alzheimer's Disease (AD), but would rely on two processes : familiarity (mere feeling that an item has been seen previously) and recollection (retrieval of details associated to the item at encoding). If recollection is clearly impaired in early AD, results concerning familiarity remain contradictory. Supposed to be faster than recollection, familiarity should be better understood using a temporal approach. Its possible impairment in AD could then be better understood.

In order to test this, a behavioural procedure was designed: the SAB (Speed and Accuracy Boosting). Revealing different properties of VRM (its speed-limit, *Articles 1 and 2*; its « *bottom-up* » nature, *Article 3*) and some of its processes (familiarity appears indeed faster than recollection, *Article 1*), results showed that the SAB procedure was mainly assessing familiarity (*Article 1*). In patients at risk of AD, an unexpected dissociation within familiarity processes was evidenced, with an impairment of late signals of familiarity (as used for classical judgements), but a preservation of the first signals (supporting fast detection assessed with the SAB) (*Article 4*).

Last, manual segmentation of MRI images of the medial temporal lobe (first cerebral regions affected in AD, known for their key role in VRM) was also used to assess age effect at the early stage of AD (*Article 5*).

Independently, both methods allowed understanding better the VRM and its impairment in early AD; their combination appears very promising.

Publications

Publications écrites

1. Articles publiés

Besson G., Ceccaldi M., Didic M., and Barbeau E.J. (2012). The speed of visual recognition memory. *Visual Cognition*, 20 (10) : 1131-1152.

Besson G., Ceccaldi M., Barbeau E.J. (2012). L'évaluation des processus de la mémoire de reconnaissance. *Revue de Neuropsychologie*; 4 (4) : 242-54.

Barragan-Jason G., **Besson G.**, Ceccaldi M. and Barbeau E. J. (2013). Fast and Famous: Looking for the fastest speed at which a face can be recognized. *Frontiers in Psychology*. 4: 100.

2. Articles en préparation

Besson G., Barragan-Jason G., Thorpe S.J., Puma S., Ceccaldi M., Barbeau E.J. Top-down vs bottom-up recognition: a direct comparison.

Besson G., Barbeau E.J., Didic M., Ceccaldi M. Medial temporal lobe is not affected in young amnesic Mild Cognitive Impairment patients.

Besson G., Barbeau E.J., Didic M., Ceccaldi M. Systems not regions are affected in amnesic Mild Cognitive Impairment: new volumetric evidence.

Besson G., Tramon E., Ait-Abbas A., Bousquet S., Didic M., Ceccaldi M., Barbeau E.J. Preservation of automatic processes in visual recognition memory in aMCI patients.

Communications orales et affichées

1. Communications orales

Besson G., Ceccaldi M., Didic M., Barbeau E.J. How fast is rapid visual recognition memory? 34th European Conference on Visual Perception (ECVP), Toulouse, 28 août-1er septembre 2011. Abstract in *Perception*, 40 (supplement), p33.

Besson G., Ceccaldi M., Didic Cooke M., Barbeau E.J. What is the speed of visual recognition memory? International Conference on Memory (ICOM 5), York, 2011.

2. Publications affichées

Barbeau E.J., **Besson G.**, Barragan-Jason G. Fast and Famous: Looking for the fastest speed at which a face can be recognized. *VSS 13th meeting* (Vision Science Society), Naples, Florida, 10-15 mai 2013.

Mathey M.A., **Besson G.**, Barragan-Jason G., Garderes P.M., Barbeau E.J., Thorpe E.J. Sarkozy: left or right? How early can we choose? 35th European Conference on Visual Perception (ECVP), Alghero (Italie), 2-6 septembre 2012. Abstract in *Perception*, 41 (supplement), p166.

Besson G., Ceccaldi M., Didic Cooke M., Barbeau E.J. Top-down vs Bottom-up recognition: A direct comparison. 34th European Conference on Visual Perception (ECVP), Toulouse, 28 août-1er septembre 2011. Abstract in *Perception*, 40 (supplement), p158.

Besson G., Ceccaldi M., Didic Cooke M., Barbeau E.J. What is the speed of visual recognition memory? *VSS 11th meeting* (Vision Science Society), Naples, Florida, 6-11 mai 2011. Abstract in *Journal of Vision*, 11(11): 1136.

Tramoni E., **Besson G.**, Barbeau E.J., De Anna F., Ceccaldi M., Felician O. Dissociation des processus de recollection et de familiarité suite à une lésion bilatérale des noyaux thalamiques antérieurs. *Journées de Neurologie de Langue Française*, Paris, 26 avril 2011. Résumé dans *Revue Neurologique*, 2011, 167s, A24.

Curriculum Vitae

FORMATION

Situation actuelle

Doctorant en Neurosciences (5^{ème} année) au CerCo, UMR 5549, Toulouse, France

Financement 4^{ème} année : Bourse de fin de thèse, Fondation Santé Sport et Développement Durable, Marseille, France.

Financement 3 premières années : Programme Hospitalier de Recherche Clinique, Hôpital de la Timone, Marseille, France.

Formation

2008 : **Master 2 Recherche Informatique** (parcours : Sciences Cognitives), Paris XI, Orsay.

2007 : **Master 2 Recherche STI (traitement du signal et de l'image)** (parcours : Image), Rennes 1 (en parallèle au DIIC).

2007 : **Diplôme d'Ingénieur en Informatique et téléCommunication** (DIIC) à l'Institut de Formation Supérieure en Informatique et Communication (IFSIC), Rennes 1 (option : Imagerie Numérique et Communication).

2006 : L3 en « Physique de la matière » à l'Université de Rennes 1 (en parallèle au DIIC).

2004 : Classes Préparatoires aux Grandes Ecoles en Physique-Chimie.

2001 : Baccalauréat Scientifique (à Paris).

EXPERIENCES PROFESSIONNELLES

Expériences professionnelles de recherche

Stage (mai – septembre 2008, gratifié, Inserm ; octobre 2008, vacataire, Inserm) au LCOgn - Inserm U562, Neurospin, Saclay - dirigé par *Ghislaine Dehaene-Lambertz* : « Développement d'une méthode de segmentation semi-automatique du cortex des nourrissons à partir d'images IRM. ».

Stage (mars – août 2007, gratifié, Inserm) au LIF - Inserm U678, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris - encadré par *Alain Herment* : « Étude d'une méthode de régularisation pour obtenir des cartes d'accélération à partir des cartes de vitesses IRM. Implémentation dans une interface Matlab préexistante. ».

Stage (4 mois, non-rémunéré, 2006) encadré par le *Pr. Devaux* - service de Médecine Nucléaire de l'Hôpital Saint-Antoine, Paris : « Conception et mise en place d'une plate-forme web local (Apache/PHP/MySQL) pour la base de données des examens des 10 dernières années passés dans le service. »

Expériences d'enseignement

Encadrement stage de M1 (4 mois, 2012) : Thibaud Audevard. « Etude de la reconnaissance top-down vs bottom-up. », en co-direction avec Emmanuel Barbeau, CerCo, Toulouse.

Co-encadrement stage de M2R (6 mois, 2011) : Sophie Bousquet. « La mémoire de reconnaissance au stade prédéméntiel de la maladie d'Alzheimer. », en co-direction avec Emmanuel Barbeau, CerCo, Toulouse.

Encadrement stage de M1 (4 mois, 2011) : Sébastien Puma. « Etude de la reconnaissance top-down vs bottom-up. », en co-direction avec Emmanuel Barbeau, CerCo, Toulouse.

TD Neurosciences et langage (18h, vacataire), Institut de formation en Psychomotricité (Faculté de Médecine de Rangueil, Toulouse), 3 ans (2010-2012).

TD Apprentissage et Mémoire (6h, vacataire), Institut de formation en Orthoptie (Faculté de Médecine de Rangueil, Toulouse), 3 ans (2010-2012).

Atelier « Reconnaissance et rappel » (InCOGnu) dans le cadre de la semaine du cerveau, Toulouse, 2011.

TP sur le logiciel Mapple (16h, vacataire), CPGE 1^{ère} année (Lycée Charlemagne, Paris), 2008.

Cours particuliers en mathématiques (niveau 4^{ème} à Terminale, not. 4 élèves suivis sur ~2 ans), 2004-2008.

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Compétences techniques

Programmation haut-niveau : MATLAB, C/C++, Java, Python, PHP/MySQL

Traitement du signal et de l'image : MATLAB

Design expérimentaux : E-prime

Système d'exploitation : Mac OS X, MS Windows, Linux.

Autres responsabilités académiques

Vice-président de l'association InCOGnu (loi 1901), rassemblant étudiants et jeunes chercheurs en science cognitive, Toulouse, www.incognu.fr, 1 an (2011).

Représentant des étudiants de l'Ecole Doctorale CLESCO (Comportement, Langage, Education, Socialisation et Cognition), Toulouse, 2 ans (2009-2011).

Sommaire

<i>Introduction générale</i>	17
<i>Organisation du manuscrit</i>	20
<i>PREMIERE PARTIE : ETAT DE L'ART</i>	23
Chapitre 1. La maladie d'Alzheimer et son atteinte précoce	25
1. De la nécessité de comprendre les stades précoces de la maladie d'Alzheimer	25
1.1. La maladie d'Alzheimer	25
1.2. Evolution neurologique et neuropsychologique	27
2. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer	32
2.1. Le diagnostic « probable » de la maladie d'Alzheimer	32
2.2. Les aMCIs : population prédémentielle à haut risque de conversion	34
2.3. Le stade prodromal et le stade préclinique	40
3. L'hypothèse d'une atteinte fonctionnelle mesurable et spécifique au stade sous-hippocampique	43
3.1. Quel marqueur pour les tout premiers signes de la maladie d'Alzheimer ?	43
3.2. La mémoire décontextualisée dans la maladie d'Alzheimer débutante	45
3.3. Mémoire contextualisée dans la maladie d'Alzheimer et autonomie dans la vie quotidienne	47
3.4. La validation d'un tel marqueur cognitif pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer	48
Chapitre 2. Le lobe temporal interne et la mémoire déclarative	51
1. Anatomie et connectivité du LTI	51
1.1. Anatomie : l'hippocampe et les structures sous-hippocampiques	51
1.2. Connectivité au sein du LTI	54
1.3. Connectivité avec le reste du cerveau	58
2. La neuropsychologie et la mémoire déclarative	64
2.1. Mémoire explicite vs mémoire implicite : le cas d'HM	65
2.2. Mémoire épisodique vs mémoire sémantique : Tulving	67
2.3. Rappel vs mémoire de reconnaissance	70
3. Evolution des modèles de l'organisation de la mémoire déclarative	72
3.1. Modèle modal d'Atkinson et Shiffrin	72
3.2. Modèle SPI d'Endel Tulving	73
3.3. Modèle MNESIS de Francis Eustache et Béatrice Desgranges	76
4. Modèles anatomo-fonctionnels : dissociations fonctionnelles au sein du LTI ?	79
4.1. Modèle de Mishkin	79
4.2. Conception unitaire du LTI de Squire	83
4.3. Théorie représentationnelle-hiérarchique	85
4.4. Modèle de Ranganath & Ritchey	89
Chapitre 3. La mémoire de reconnaissance	95
1. La mémoire de reconnaissance : un ou deux processus ?	95
2. Le cortex périrhinal, structure critique à la mémoire de reconnaissance	111
2.1. Données lésionnelles chez l'animal	111
2.2. Données lésionnelles chez l'homme	113
3. La dissociation recollection-familiarité capture-t-elle la spécialisation fonctionnelle de l'hippocampe et du cortex périrhinal ?	118
3.1. Données lésionnelles chez l'homme	118
3.2. Données lésionnelles chez l'animal	126
3.3. Quatre éléments relativisant l'évaluation des paradigmes	131
3.4. Au-delà d'un mapping direct de la familiarité et de la recollection	139
3.5. Une problématique multidimensionnelle	144
4. Approche temporelle des processus de la mémoire de reconnaissance	145
4.1. De la chronométrie mentale à la distinction des processus de la mémoire de reconnaissance	146
4.2. Les années 80s-90s : étude de la vitesse de la mémoire de reconnaissance	147
4.3. Les années 90s-2000s : paradigme RDP et combinaison avec le paradigme RK	151
4.4. Une approche originale : l'étude du temps de réaction minimum	153
Problématique de la thèse	159

DEUXIEME PARTIE : DONNEES EXPERIMENTALES	161
Chapitre 1 : Processus et vitesse de la mémoire de reconnaissance visuelle	163
Etude 1. Mesurer la vitesse de la mémoire de reconnaissance visuelle : la procédure SAB	164
Etude 2. Vitesse de la mémoire de reconnaissance des visages célèbres : apport de la procédure SAB	189
Etude 3. Vitesse de la détection d'un visage familier et d'un visage cible : reconnaissance bottom-up vs top-down	203
Chapitre 2 : Mémoire de reconnaissance visuelle et patients à troubles cognitifs légers mnésiques	225
Etude 4. Les processus de la mémoire de reconnaissance visuelle chez les patients à risque de conversion vers une démence de type Alzheimer : une atteinte de la familiarité ? Pas avant 700 ms post-stimulus!	226
Etude 5. Une absence d'atrophie des structures temporales internes chez les patients à troubles de mémoire objectifs de moins de 65 ans	245
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE	267
1. Nouveaux outils méthodologiques pour l'étude de la mémoire de reconnaissance	269
1.1. La procédure SAB	269
1.2. La procédure SAB-RK	272
2. Les résultats principaux de la thèse	275
3. Discussion générale	276
3.1. La vitesse de la mémoire de reconnaissance visuelle	276
3.2. La vitesse de la familiarité et de la recollection	281
3.3. Une dissociation intéressante au sein des patients à risque de conversion vers une démence de type Alzheimer	285
4. Perspectives générales	289
4.1. La SAB et la vitesse des processus de la mémoire de reconnaissance visuelle	289
4.2. Elargissement des objectifs de la SAB	291
4.3. La SAB et l'activité neuronale des processus	293
4.4. La SAB et l'atteinte structuro-fonctionnelle du début de la maladie d'Alzheimer	295
4.5. Perspectives personnelles	296
ANNEXES	297
Etude complémentaire 1: Effet de l'âge sur le métabolisme et la connectivité fonctionnelle chez les patients à troubles cognitifs légers mnésiques	297
Etude complémentaire 2 : Etude de la connectivité structurale au sein du LTI : une atteinte de systèmes plutôt que de régions focales au début de la maladie d'Alzheimer ?	303
REFERENCES	306

« Nous jouons d'ordinaire notre reconnaissance avant de la penser. Notre vie journalière se déroule parmi des objets dont la seule présence nous invite à jouer un rôle : en cela consiste leur aspect de familiarité. Les tendances motrices suffiraient donc déjà à nous donner le sentiment de la reconnaissance. Mais, hâtons-nous de le dire, il s'y joint le plus souvent autre chose. »

Henri Bergson,
Matière et mémoire

« Tous les niveaux d'organisation, depuis la molécule jusqu'aux organisations sociales, conspirent pour déterminer notre fonctionnement mental. Il n'y a donc pas de compartiment étanche entre biologie et psychologie. »

Stanislas Dehaene,
Vers une science de la vie mentale

« Pour comprendre un phénomène complexe, commencez par l'étaler dans le temps. »

Raymond Barre

Introduction générale

Sans pelle, difficile de creuser. Sans couteau, difficile de couper. Sans marteau difficile d'enfoncer un clou. Sans mémoire, difficile de s'inscrire dans notre vaste monde, de se construire ou de partager des souvenirs.

Notre quotidien repose sur une boîte à outils très riche: nos habiletés cognitives. Parmi elles, la mémoire joue un rôle crucial. Retenir l'adresse de notre rendez-vous pour la noter peu après (mémoire de travail), se déplacer, en faisant du vélo, en conduisant, sans (trop) y faire attention (mémoire procédurale) et sans se perdre (mémoire spatiale), accumuler chaque jour des connaissances sur le monde qui nous entoure (mémoire sémantique), retrouver en détail le déroulé d'évènements que nous avons vécus (mémoire épisodique), reconnaître nos proches, nos objets et environnements familiers (mémoire de reconnaissance), sont autant de facettes différentes de la mémoire, qui la rendent indispensable à notre vie normale. Qu'une seule de ces facettes soit atteinte, et c'est tout l'équilibre de notre quotidien qui en sera affecté.

La maladie d'Alzheimer, principale cause de démence chez les personnes âgées, est une maladie neurodégénérative du cortex cérébral. En une dizaine d'années, elle entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions cognitives et s'accompagne d'une perte d'autonomie, signalant l'entrée dans la démence. A son début, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par des troubles de la mémoire. En effet, la progression des troubles cliniques est corrélée aux lésions sous-jacentes de la maladie, qui débutent dans des régions cérébrales bien précises (les régions sous-hippocampiques et l'hippocampe) et que l'on connaît pour leur rôle clé dans la mémoire. Plus précisément, les régions sous-hippocampiques, avant l'hippocampe, sont les premières affectées par ces lésions. Or ces régions sont particulièrement impliquées dans la mémoire de reconnaissance. Ce constat pourrait contribuer à un diagnostic neuropsychologique précoce de la maladie d'Alzheimer. Pourtant, en pratique, le diagnostic clinique d'une maladie d'Alzheimer « probable » n'est réalisé que tardivement. En fait, la nature précise des troubles de la mémoire de la maladie d'Alzheimer débutante reste à ce jour mal connue.

La raison principale à cela est peut-être que la mémoire de reconnaissance présente elle-même plusieurs facettes. Prenons le cas de cette situation que nous connaissons tous. Nous sommes dans le bus quand, à une station, monte un homme, dont on reconnaît le visage immédiatement. Nous le connaissons, c'est certain. Il passe, va s'asseoir à l'arrière du bus,

mais nous avons évité son regard, feignant de ne pas le reconnaître car... impossible de retrouver de qui il s'agit ! Nous faisons défiler en mémoire les visages des collègues de bureau, des amis d'amis, de la famille plus éloignée, etc. Rien n'y fait. Pourtant le sentiment est clair : ce visage nous est familier. Puis, le fil de notre pensée s'attache à un des souvenirs évoqués par notre recherche en mémoire ou nous reprenons l'occupation interrompue par l'évènement, le bus suit son chemin, et la frustration disparaît peu à peu. Une fois descendu, nous marchons, regardant nonchalamment au loin, lorsque l'évidence surgit : l'homme dans le bus était le boucher du marché ! Celui, rieur, qui la dernière fois nous a fait un prix très intéressant. Croiser ce personnage, habituellement en blanc derrière son comptoir, dans un bus avec son bonnet et son caban, n'avait certainement pas aidé à le reconnaître.

Cette histoire illustre notre capacité à reconnaître des visages (sentiment de familiarité), et à récupérer dans nos souvenirs et nos connaissances des informations associées (recollection). Elle rappelle aussi la possibilité de phénomènes de blocage, suivis (mais pas toujours) de résolution. Si cette histoire nous est naturelle, elle révèle certaines caractéristiques bien spécifiques de la mémoire de reconnaissance. En particulier, il est difficile d'imaginer que cette histoire se déroule dans un autre sens (par exemple, je marchais dans la rue lorsqu'un homme est entré dans le bus. Là, je me rappelai soudain du boucher du marché, rieur et qui nous faisait des offres intéressantes. Plus tard, son visage m'apparut familier). Le réalisme du récit impose des contraintes de logique spatio-temporelle, mais aussi d'une logique s'appliquant à nos processus cognitifs. Cette logique, temporelle, des phénomènes cognitifs suggère l'existence d'une mécanique sous-jacente, d'un fonctionnement de nos habiletés cognitives, qui suit des lois temporelles bien précises. Mais dans ce cas, quels sont les rouages de cette mécanique ? Est-ce que l'expression « mécanique » est adaptée ? Quels processus sont à l'œuvre derrière ces phénomènes ?

Ma thèse effectuée en co-direction s'est déroulée dans deux laboratoires : l'INS (Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille) spécialisé notamment de la maladie d'Alzheimer et le CerCo (Centre de Recherche Cerveau & Cognition, Toulouse), spécialisé dans le traitement visuel. De façon intéressante, le CerCo, a développé depuis une dizaine d'année, une expertise particulière dans l'approche temporelle des processus cognitifs. L'approche temporelle consiste à considérer que la présentation d'un stimulus déclenche une série de processus cognitifs qui nécessitent chacun des temps différents pour s'exprimer. En particulier, la mesure d'un temps de réaction minimal (TRmin) a été développée pour estimer le temps le

plus court qui est nécessaire pour effectuer une tâche donnée, ce qui fournit ainsi des contraintes fortes sur le fonctionnement cérébral qui supporte ce type de tâche.

Dans ce cadre, je me suis intéressé durant ma thèse à étudier l'aspect temporel de la mémoire de reconnaissance visuelle. L'ordre des étapes révélé par le phénomène de blocage décrit plus haut (difficulté à retrouver qui était cet homme dans le bus alors qu'on l'avait pourtant reconnu), suggère d'emblée que le processus de familiarité pour un visage se produit avant celui de la recollection. Si certains résultats vont effectivement dans ce sens, d'autres suggèrent au contraire que ces deux processus seraient indépendants, et en particulier, auraient lieu simultanément dès le début de leur contribution à la reconnaissance. Paradoxalement, ce phénomène de familiarité sans recollection a lieu précisément parce que le boucher est vu hors contexte, ce qui suggère une influence précoce du contexte sur la reconnaissance. Reprendre l'approche du TRmin développé au CerCo permet-il de déterminer si la familiarité est plus rapide que la recollection ? Quel est le temps minimum nécessaire à la mémoire de reconnaissance ?

En allant un peu plus loin, si deux processus contribuent à la mémoire de reconnaissance et que tous deux ont une vitesse différente, est-il nécessaire que le processus le plus lent ait aboutit pour pouvoir reconnaître une image ? Dans une tâche de mémoire de reconnaissance, les participants donnent-ils leur réponse après avoir attendu la contribution du processus le plus lent ? Dans ce cas, comment estimer la vitesse du processus le plus rapide ? Plus généralement, cette approche pourrait nous aider à mieux comprendre la nature des processus impliqués dans la mémoire de reconnaissance.

Enfin, si les troubles de la mémoire induits par la maladie d'Alzheimer affectent la mémoire de reconnaissance, et en particulier la recollection, il n'est à ce jour pas clair de savoir si la familiarité est atteinte précocement également. L'approche temporelle des processus de la mémoire de reconnaissance n'a jamais été étudiée. Cette approche permet-elle de caractériser plus finement l'atteinte de la recollection et de la familiarité au stade débutant de la maladie d'Alzheimer ? Voici les questions auxquelles mes travaux de thèse ont tentées de répondre.

Plus généralement, l'*objectif de ma thèse* a été de développer une nouvelle approche de l'évaluation des processus impliqués dans la mémoire de reconnaissance, dans la perspective de mieux comprendre la nature des premières modifications cognitives induites par la maladie d'Alzheimer.

Organisation du manuscrit

La thèse (sur articles) est construite en trois parties. Dans la première partie, une revue de la littérature des principaux domaines abordés est proposée. Celle-ci commence par la maladie d'Alzheimer, le diagnostic précoce et l'hypothèse d'une atteinte cognitive spécifique et mesurable des stades sous-hippocampiques (premier chapitre). Elle se poursuit par la description de l'organisation anatomo-fonctionnelle du lobe temporal interne (LTI) et de la mémoire (deuxième chapitre). Enfin, dans un dernier chapitre consacré à la mémoire de reconnaissance, un article de synthèse présente les méthodes d'évaluation des processus qui la composent, le débat concernant les modèles anatomo-fonctionnels, et l'approche temporelle de ces processus.

La deuxième partie est consacrée aux travaux expérimentaux originaux effectués durant la thèse. Le premier chapitre présente les travaux effectués sur la mémoire de reconnaissance chez le participant sain à travers trois articles (voir encadré page suivante) basés sur une même approche : l'évaluation de la vitesse la plus rapide des réponses comportementales dans des tâches de mémoire de reconnaissance. Afin d'étudier cette vitesse, un nouveau paradigme, la procédure SAB (de l'anglais, *Speed and Accuracy Boosting Procedure*) a été développée (premier article, voir encadré page suivante). Les résultats obtenus témoignent d'une contrainte forte pour les processus neuronaux sous-jacents. Le deuxième article porte sur la validation de cette approche et de ces résultats pour le cas particulier de la reconnaissance de visages célèbres chez 101 participants. Le troisième article montre la différence fondamentale qu'il existe entre la reconnaissance d'un visage particulier et la reconnaissance de la familiarité pour celui-ci.

Le second chapitre de la partie expérimentale est consacré aux études menées sur des patients présentant un déficit objectif de la mémoire. Le premier article évalue spécifiquement les processus de familiarité et de recollection dans ce type de population, à l'aide notamment de la procédure SAB. Dans un second article, l'effet de l'âge (moins ou plus de 65 ans) sur le volume des structures hippocampiques et sous-hippocampiques (segmentées manuellement à partir d'images IRM) est étudié.

La troisième et dernière partie synthétise les résultats de ces travaux et les discute dans le cadre des problématiques actuelles de la littérature. Les perspectives qui s'ouvrent à la suite de ces travaux sont exposées.

Plan schématique du manuscrit

I. Etat de l'art

Chapitre 1. La maladie d'Alzheimer et son atteinte précoce

Chapitre 2. Lobe temporal interne et mémoire

Chapitre 3. Mémoire de reconnaissance

(Article de synthèse, publié en 2012, Revue de Neuropsychologie, 1^{er} auteur)

II Partie expérimentale

Chapitre 1 : la vitesse de la mémoire de reconnaissance

1. *Article 1* (publié en 2012 dans *Visual Cognition*, 1^{er} auteur)
2. *Article 2* (publié en 2013 dans *Frontiers in Psychology*, 2^e auteur)
3. *Article 3* (en préparation, 1^{er} auteur)

Chapitre 2 : atteinte au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer

1. *Article 4* (en cours de rédaction, 1^{er} auteur)
3. *Article 5* (en préparation, 1^{er} auteur)

III Discussion générale

Nouveaux outils méthodologiques proposés

Bilan des résultats principaux

Discussion générale

Perspectives générales

PREMIERE PARTIE : ETAT DE L'ART

Cette première partie a pour objectif de mettre à disposition du lecteur l'ensemble des notions et données importantes pour comprendre la problématique et les travaux de cette thèse. Aussi, un état de l'art concernant le stade précoce de la maladie d'Alzheimer, l'organisation du lobe temporal interne, de la mémoire à long terme et plus spécifiquement des processus de la mémoire de reconnaissance, est exposé.

Chapitre 1. La maladie d'Alzheimer et son atteinte précoce

Chapitre 2. Lobe temporal interne et mémoire

Chapitre 3. Mémoire de reconnaissance

Chapitre 1. La maladie d'Alzheimer et son atteinte précoce

Dans ce chapitre un état de l'art sur les phases précoces de la maladie d'Alzheimer est proposé, afin de présenter la possibilité d'une atteinte fonctionnelle mesurable et spécifique du stade sous-hippocampique.

1. De la nécessité de comprendre les stades précoces de la maladie d'Alzheimer

1.1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer, principale cause de démence chez les personnes âgées, est une maladie neurodégénérative du cortex cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions cognitives. En une dizaine d'années, les patients subissent le déclin de nombreuses de leurs capacités et perdent peu à peu leur autonomie, signalant l'entrée dans la démence. Au stade démentiel, l'état fonctionnel de ces patients nécessite alors une aide importante de la part de l'entourage. Actuellement plus de 800 000 personnes en France, et près de 40 millions dans le monde, sont atteintes d'une démence de type Alzheimer. Dans les pays occidentaux, les ressources des proches sont limitées en temps pour offrir à la personne malade le soutien dont elle a besoin de façon croissante au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Pourtant, dans 70 % des cas, c'est la famille qui prend en charge la personne malade et lui permet de rester à domicile. Près d'un dixième de la population est ainsi concerné par cette maladie.

La maladie d'Alzheimer est considérée aujourd'hui comme un problème de Santé Publique (Proposition de loi relative à la prise en charge des personnes atteintes de démence sénile et, en particulier, de la maladie d'Alzheimer, Vasselle, 1999 ; rapport Girard ; Girard & Canestri, 2000 ; Dartigues et al., 2002, etc.) et de nombreux dispositifs ont été développés pour tenter d'atténuer la charge induite par cette maladie et aider les malades (ex : Plan Alzheimer 2008-2012, etc.). Cependant, à ce jour, aucun médicament n'est en mesure de guérir, prévenir ou arrêter la maladie. Les seules molécules disponibles sont des traitements symptomatiques aux effets limités. Depuis quelques années, l'approche diagnostique a été enrichie par l'introduction de biomarqueurs biologiques et de neuroimagerie, mais il existe encore beaucoup d'incertitude sur l'histoire naturelle de la maladie, en particulier dans les stades les

plus précoces, et sur les facteurs susceptibles d'expliquer les variations temporelles interindividuelles de l'expression clinique de la pathologie (voir par exemple le modèle récent de Jack et al., 2013). L'analyse anatomopathologique fournie par l'autopsie, avec la présence de plaques séniles et de dégénérescences neuro-fibrillaires, reste le « gold standard » du diagnostic de certitude (voir plus loin).

Nécessité de comprendre les stades précoces de la maladie d'Alzheimer

Si la recherche de ces quinze dernières années a considérablement progressé, cette maladie reste pourtant encore bien mal comprise. Le diagnostic possible chez un patient pourra au mieux être un diagnostic *probable* de la maladie d'Alzheimer – on parle aussi de diagnostic d'une *démence de type Alzheimer* (critères NINCDS-ADRDA, McKhann et al., 2011). En pratique clinique courante, ce diagnostic, seulement probable, est tardif (le patient a déjà perdu son autonomie) et des cas de démence de type Alzheimer sont fréquemment ignorés dans la population générale, particulièrement après 80 ans, période pour laquelle près de la moitié des cas ne seraient pas diagnostiqués. Il apparaît primordial de mieux comprendre la maladie d'Alzheimer, ses mécanismes physiopathologiques intimes et leurs conséquences sur le plan clinique, si l'on souhaite pouvoir un jour la soigner efficacement, en freinant sa progression, voire, idéalement en en stoppant l'évolution.

En particulier, l'étude de la maladie d'Alzheimer *dès ces premiers stades* apparaît une question clé. Des critères de recherche ont été proposés pour tenter d'identifier dès un stade de déficit cognitif modéré les patients porteurs de cette pathologie, et ce dans le but d'évaluer l'impact d'une application très précoce de potentiels « disease modifiers ». Disposer d'outils diagnostiques fiables et de marqueurs « in vivo » valides de la progression de la pathologie, permettrait non seulement de sélectionner les bons candidats aux essais thérapeutiques, d'évaluer plus précisément les effets des drogues testées et d'améliorer nos connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie.

Pour toutes ces raisons, un objectif principal de la recherche est actuellement d'améliorer la détection précoce des processus pathologiques à l'origine de la neurodégénérescence de la maladie d'Alzheimer, en développant des outils permettant d'avancer le diagnostic dans le décours temporel de la maladie. Pour ce faire, et plus généralement pour comprendre la maladie en général, il apparaît primordial de progresser rapidement sur la compréhension des stades précoces de la maladie d'Alzheimer.

1.2. Evolution neurologique et neuropsychologique

Deux mécanismes sont en jeu dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer : l'apparition de plaques amyloïdes et des dégénérescences neuro-fibrillaires.

Les plaques amyloïdes

Premières découvertes parmi les caractéristiques anatomopathologiques de la maladie d'Alzheimer, les plaques amyloïdes (ou « plaques séniles ») sont des lésions extra-cellulaires constituées de substance amyloïde et de neurites dystrophiques (Khachaturian, 1985 ; Mirra et al., 1991). Ces plaques amyloïdes se multiplient de façon diffuse dans tout le néocortex et l'hippocampe. Elles sont le produit de l'accumulation extracellulaire du peptide « β -amyloïde » (ou A β 42, pour les 42 acides aminés qui le constituent), résultat d'un clivage anormal par l'enzyme β -sécrétase de l'APP (de l'anglais, « *Amyloid Protein Precursor* »), glycoprotéine de la membrane des neurones. D'un point de vue physiologique, l'APP est normalement clivé par des sécrétases en des peptides non neurotoxiques. Dans la maladie d'Alzheimer, l'A β 42, ainsi anormalement obtenue, est pathogène et insoluble. L'agrégation en dépôts de celui-ci dans le milieu extracellulaire, entourés d'une couronne de débris gliaux et neuronaux, va constituer les plaques amyloïdes. Ces plaques permettraient l'entrée anormale de calcium dans le neurone, entraînant l'activation de la microglie (réaction inflammatoire) et par la suite la mort inéluctable du neurone par nécrose ou apoptose.

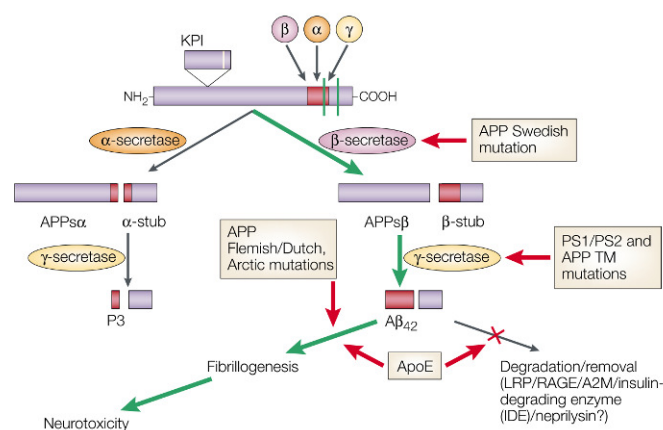


Figure 1. Schéma représentatif du clivage de la protéine APP par trois sécrétases : α , β , γ . (Extrait de Sisodia & St-George-Hyslop, 2002)

Les dégénérescences neurofibrillaires

Le deuxième mécanisme accompagnant la maladie d'Alzheimer est le développement de dégénérescences neurofibrillaires (DNF) ou pathologie tau. Le cytosquelette, armature des axones des neurones, est formé de l'assemblage de microtubules constitués majoritairement par une protéine, la tubuline, dont la stabilité est assurée essentiellement par une macromolécule, la protéine tau. Lors de la DNF, les protéines tau sont phosphorylées de façon excessive (on parle d'*hyperphosphorylation*). Ces protéines vont alors se détacher des microtubules, et elles vont se conformer en paires de filaments hélicoïdaux pathologiques, qui vont s'agréger en amas de neurofibrilles. Cette pathologie du cytosquelette des neurones va perturber l'acheminement des substances nécessaires au bon fonctionnement du neurone jusqu'au corps cellulaire, entraînant par la suite la mort du neurone.

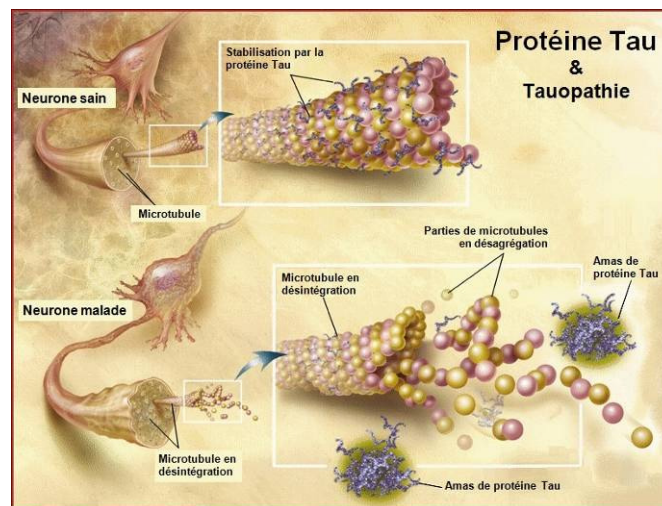


Figure 2. Protéine Tau et Tauopathie (Adapté de ADEAR: "Alzheimer's Disease Education and Referral Center, a service of the National Institute on Aging.")

Progression des dégénérescences neurofibrillaires

A ce jour, il n'existe pas de lien direct identifié entre ces deux mécanismes. Braak et Braak (1985, 1991, 1993) ont montré que, contrairement aux plaques amyloïdes, les DNFs se développent de façon séquentielle dans le cerveau. Les auteurs ont distingué 6 stades, corrélés au fonctionnement cognitif. Aux premiers stades (I et II), les *stades entorhinaux*, les DNFs débutent dans le cortex transentorhinal (stade I), région intermédiaire entre le cortex entorhinal et le cortex temporal adjacent, sous-région du cortex périrhinal, correspondant à l'aire 35 de Brodmann (Barbeau et al., 2004). Elles progressent ensuite dans la couche II du cortex entorhinal et dans le champ CA1 de l'hippocampe (stade II). Par la suite, aux *stades*

limbiques (III et IV), les DNF s'accumulent dans les régions déjà affectées et s'étendent à l'amygdale et au néocortex temporal adjacent (stade III) et au subiculum (stade IV) (voir « Les régions sous-hippocampiques », p. 53 et suivantes, pour une description plus détaillée de l'anatomie de ces régions). Enfin, aux stades néocorticaux (V et VI), tandis que les dépôts des DNF continuent de progresser, les néocortex associatifs (stade V), puis sensoriel et moteur (stade VI), vont être atteints de telle sorte qu'à ces stades, la quasi-totalité du cortex cérébral se trouve touché (Figure 3).

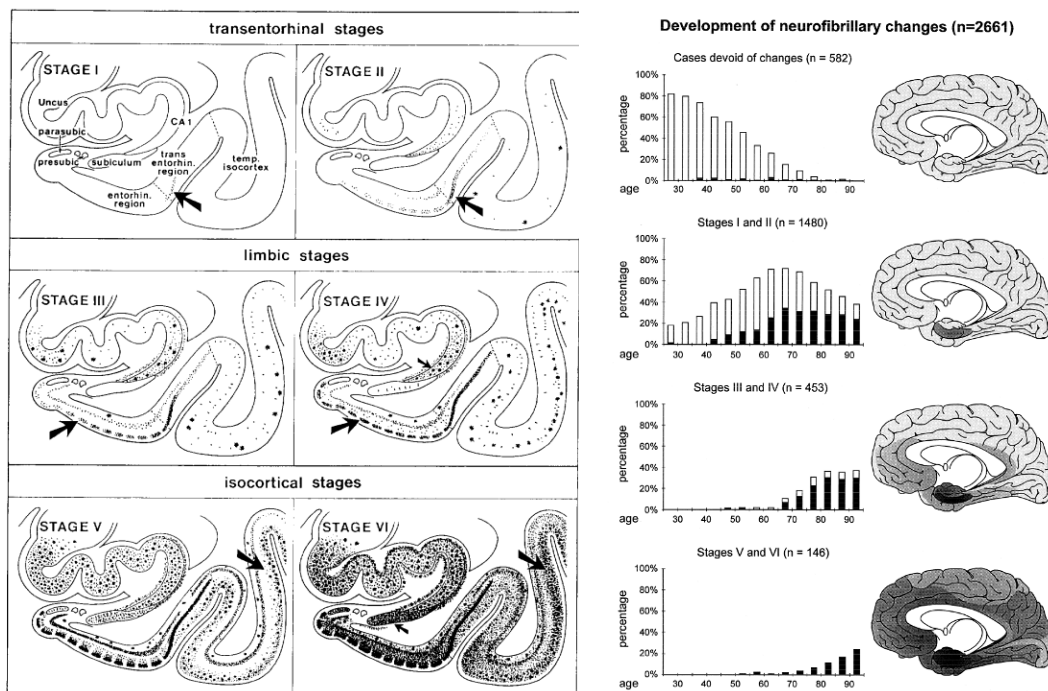


Figure 3. Evolution des DNF dans la maladie d'Alzheimer. (A) Progression des DNF dans le lobe temporal interne au cours des six stades distingués par Braak et Braak (1991). (B) Localisation et chronologie des zones affectées par les DNF en fonction de l'âge et des stades de progression (Braak & Braak, 1997)

A la suite de ces travaux, une étude importante (Delacourte et al. 1999) rapporta la progression de DNF plus précisément encore, en particulier concernant leur diffusion dans les régions du néocortex. Ces auteurs distinguent 10 stades, correspondant aux 10 régions successivement touchées par les DNF dans la maladie d'Alzheimer. Ils montrent que, dans un ordre pratiquement invariable et hiérarchique, les DNF envahissent successivement l'hippocampe, les régions corticales très associatives puis les régions corticales primaires ou motrices. Plus précisément, les régions cérébrales touchées sont synthétisées dans la Figure 4.

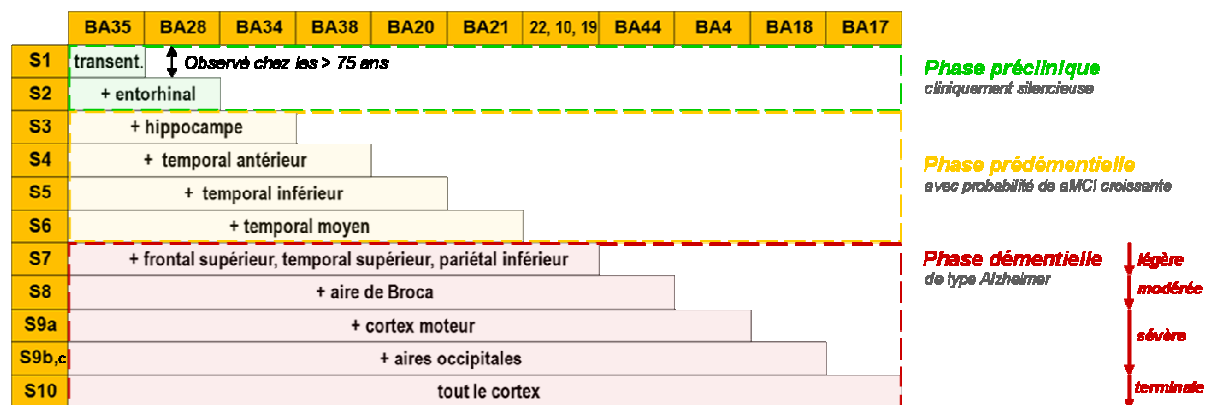


Figure 4. Modèle hiérarchique de la progression des DNF. En ordonnées : stades de 1 à 10 ; en abscisses : aires de Brodmann (BA) (adapté de Delacourte et al, 1999)

Progression clinique

Du point de vue clinique, les symptômes de la maladie corrént avec la progression des DNF. Ainsi, l'histoire de la maladie d'Alzheimer se caractérise par trois phases : la phase préclinique, la phase prédéméntielle et la phase démentielle. La phase préclinique débute plusieurs années avant le diagnostic (Snodon et al. 1996 ; Amieva et al. 2008 ; Sperling et al. 2011 ; Jack et al. 2013). Pendant une période pouvant s'étendre sur 10 à 15 ans, les lésions cellulaires s'installent progressivement mais restent silencieuses sur le plan clinique. La phase prédéméntielle suit alors, avec l'apparition de difficultés cognitives. On estime qu'elle dure entre 3 et 5 ans. Elle est accompagnée des premiers troubles des fonctions mnésiques, mais parfois aussi des fonctions exécutives, et peut comporter des modifications subtiles du comportement (baisse de motivation, perturbations affectives, etc.). A ce stade, l'autonomie du patient reste préservée. Enfin, avec la phase démentielle et les lésions qui s'étendent et atteignent le néocortex, survient l'aggravation des troubles cognitifs et comportementaux. En particulier, le patient perd son autonomie et devient dépendant. Ce tableau clinique caractérise l'entrée dans la *démence*.

Hypothèse de la cascade Amyloïde

En 1992, Hardy et Higgins ont posé l'hypothèse de la cascade amyloïde, depuis largement reprise dans la littérature. Ce modèle considère la production puis l'agrégation d'amyloïde- β comme le phénomène à l'origine des autres atteintes cérébrales qui surviennent dans la maladie d'Alzheimer. Les pathologies associées à la protéine tau (tauopathies), sont alors considérées comme pouvant être un des processus en aval de cette cascade amyloïde. Cette

hypothèse, jusqu'à présent dominante, est cependant contestée, notamment sur la base d'études anatomopathologiques mettant en évidence la précocité de dépôts localisés des DNF et de la protéine tau anormalement phosphorylée (Braak & Braak, 1997 ; Braak & Del Tredici, 2011 ; Chételat, 2013).

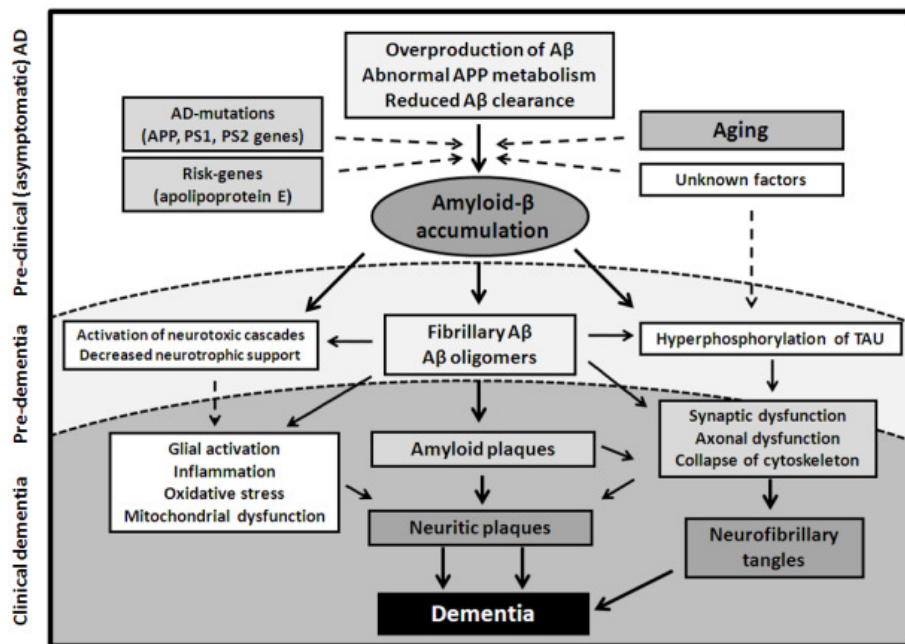


Figure 5. Illustration de la cascade amyloïde.(Extrait de Forlenza et al., 2010).

2. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Aujourd'hui encore, le diagnostic de certitude ne reste possible qu'après examen anatomopathologique. Néanmoins, en se basant sur l'analyse combinée de plusieurs paramètres, les cliniciens peuvent établir un diagnostic de maladie d'Alzheimer « probable ». Ce diagnostic peut être posé à différents stades de l'évolution de la maladie. Cela dépendra du moment de la première consultation du patient et du caractère typique des profils des résultats des diverses explorations cliniques et paracliniques réalisées, et cette démarche peut s'avérer délicate voire inopérante dans certains cas. C'est pourquoi, il est nécessaire de pouvoir se baser sur des critères précis de diagnostic.

2.1. Le diagnostic « probable » de la maladie d'Alzheimer

Le diagnostic de certitude n'étant possible qu'après examen anatomopathologique post-mortem, il a été nécessaire de définir des critères diagnostic ante-mortem. En 1984, se basant sur la définition de la démence selon DSM-III (réactualisé depuis par le DSM-IV, puis DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, 2000), McKhann et coll. proposent des critères diagnostiques pour la démence *de type Alzheimer*. Ces critères se basent sur une évaluation clinique et neuropsychologique, et fournissent un diagnostic « probable » de la maladie d'Alzheimer.

Ces critères sont les suivants :

- démence observée lors d'une évaluation clinique et confirmée par les scores aux tests neuropsychologiques appropriés;
- déficits affectant deux sphères cognitives ou plus;
- pas de trouble de la conscience;
- début des troubles entre 40 et 90 ans (le plus souvent après 65 ans);
- absence de maladie systémique ou cérébrale autre qui pourrait expliquer les troubles progressifs de mémoire et de cognition.

A ces critères s'ajoutent d'autres éléments qui peuvent venir conforter le diagnostic :

- détérioration progressive de fonctions cognitives spécifiques telles que le langage, l'habileté motrice (apraxie), la perception (agnosie visuelle);
- altération des activités de la vie quotidienne et présence de troubles comportementaux;

- antécédents familiaux de maladies similaires, surtout en cas de confirmation neuropathologique;
- profil normal ou changements non-spécifiques à l'examen d'électroencéphalographie (EEG);
- atrophie cérébrale progressive au scanner.

Des critères d'exclusion rendant en revanche le diagnostic incertain ou improbable sont :

- Survenue soudaine, brutale des troubles ;
- Troubles neurologiques focaux retrouvés précocement à l'examen clinique tels qu'une hémiparésie, une perte de la sensibilité, des déficits du champ visuel, une incoordination.

Les auteurs insistent sur l'importance d'un examen clinique exhaustif, afin de vérifier chaque critère d'inclusion et d'exclusion. En effet, dans certaines pathologies psychiatriques, comme la dépression, la survenue de troubles cognitifs peut être observée. Aussi il apparaît essentiel de renseigner d'éventuels symptômes dépressifs, troubles du sommeil, perte de poids, etc.

Ces critères diagnostiques ont été validés à l'aide d'examens post-mortem. Si leur sensibilité était globalement satisfaisante (allant de 83% à 98% ; Kazee et al., 1993; Lim et al., 1999), leur spécificité est apparue plus faible, voire insuffisante (~70% pour Kazee et al., 1993 ; 23% pour Varma et al., 1999). Depuis, McKhann et coll. ont revisité leurs critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer probable en précisant certains aspects, bénéficiant des nombreux enseignements apportés par les études cliniques de ces dernières décennies et des avancées des techniques d'exploration paraclinique (McKhann et al., 2011). En particulier, ils incluent des nouveaux critères d'exclusion afin de prendre en compte les différents syndromes neurologiques autres que la maladie d'Alzheimer rapportés dans la littérature comme partageant des caractéristiques communes avec celle-ci. Les marqueurs biologiques de la maladie développés depuis (voir plus loin) ne sont en revanche considérés que comme éléments complémentaires pour augmenter la certitude diagnostique, mais ne sont pas inclus dans les critères principaux de jugement.

Ce diagnostic de la maladie d'Alzheimer « probable » reste, en pratique quotidienne, un diagnostic clinique, c'est-à-dire basé essentiellement sur une approche symptomatique et concerne une phase tardive du processus pathologique. Ainsi, il semble important d'optimiser les critères de diagnostic en s'appuyant sur des données cliniques plus précoces et plus spécifiques mais également sur des données paracliniques.

Critères diagnostiques d'une maladie d'Alzheimer probable d'après McKhann et al., (2011)

La démence probable de type Alzheimer est diagnostiquée quand le patient remplit les critères généraux de démence du DSM-IV-TR (APA, 2000) et présente en plus les caractéristiques suivantes :

- 1) Début insidieux. Les symptômes ont une apparition graduelle s'étalant sur des mois ou années, et non pas rapide sur des heures ou des jours ;
- 2) Aggravation cognitive nette dans le temps d'après rapport ou observation ;
- 3) Les déficits cognitifs initiaux les plus marqués sont attestés à partir des antécédents et de l'évaluation faite dans une des catégories suivantes :
 - a. Présentation amnésique : présentation syndromique de maladie d'Alzheimer la plus courante. Les déficits doivent inclure un trouble de l'apprentissage et du rappel de l'information récemment apprise. Il doit aussi y avoir un dysfonctionnement cognitif dans au moins un autre domaine cognitif.
 - b. Présentation non-amnésique :
 - o Présentation phasique : Les déficits les plus marqués concernent l'accès au mot, mais des déficits dans d'autres domaines doivent être présents.
 - o Présentation visuo-spatiale : Les déficits les plus marqués concernent la cognition spatiale, incluant l'agnosie d'objets, l'altération de la reconnaissance de visages, la simultanagnosie, et l'alexie. Des déficits dans d'autres domaines doivent être présents.
 - o Dysfonctionnements exécutifs : Les déficits les plus marqués concernent le raisonnement, le jugement, et la résolution de problèmes. Des déficits dans d'autres domaines doivent être présents.
- 4) Le diagnostic de démence probable d'Alzheimer ne doit pas être appliqué en cas de :
 - a. atteinte cérébrovasculaire concomitante importante, définie par un antécédent d'accident vasculaire cérébral temporellement lié au début d'aggravation des troubles cognitifs ; ou la présence d'infarctus multiples ou étendus, ou de nombreuses hyperintensités dans la substance blanche ;
 - b. caractéristiques de démence à corps de Lewy autres que celles de la simple démence;
 - c. caractéristiques notables de variantes comportementales de démence fronto-temporale ;
 - d. caractéristiques notables d'aphasie primaire progressive à variante sémantique ou variante non-fluente/agrammatique.
 - e. preuves d'une autre maladie neurologique active concurrente, ou d'une comorbidité médicale non neurologique ou l'utilisation de médicaments pouvant avoir des conséquences sur la cognition.

2.2. Les aMCIs : population prédémentielle à haut risque de conversion

Les communautés médicale et scientifique ont redoublé d'efforts pour améliorer le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer et développer la recherche thérapeutique. Les avancées récentes dans l'utilisation des marqueurs prouvant *in vivo* la présence de la maladie d'Alzheimer a stimulé le développement de nouveaux critères qui conceptualisent le diagnostic autour d'un pattern spécifique, combinant l'évaluation clinique des changements cognitifs à des preuves de modification structurale et biologique.

Afin d'évaluer les atteintes et troubles qui précèdent la démence, le concept de *trouble cognitif léger* ou *MCI* (de l'anglais « *Mild Cognitive Impairment* ») a été introduit. Selon les critères formalisés par Petersen et al. (1999), une personne est dite affectée d'un « MCI » si elle présente une plainte cognitive avec un trouble cognitif objectivé par des tests neuropsychométriques, mais conserve son autonomie quotidienne et ne présente pas de démence. Différents types de MCIs sont différenciables en fonction de la spécificité ou non du domaine cognitif affecté. Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, il a été montré que chez une population de *MCI*-« *amnésiques* » (ou *aMCIs*, c'est-à-dire présentant une altération isolée ou prédominante des fonctions mnésiques), environ la moitié convertiront dans les 3 à

5 ans (Peterson et al., 2004) et la population des aMCIs est ainsi devenu dans les années 2000 la population privilégiée pour étudier la phase prédéméntielle de la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, pendant une dizaine d'année, la recherche s'est concentrée sur l'étude du profil des aMCIs, des indices qui prédisent une conversion subséquente vers le stade de démence (via notamment le bénéfice des études longitudinales) à travers de nombreuses modalités (évaluation clinique, imagerie structurale, fonctionnelle et métabolique, marqueurs biologiques, etc.) et de facteurs génétiques (allèle e4 de l'ApoE, mutation génétique à l'origine de forme précoce de la maladie, etc.).

Cette lignée de recherche a conduit notamment, à la proposition, en 2007, de nouveaux critères 'de recherche' de Dubois et coll. pour la détection précoce de la maladie d'Alzheimer chez les aMCIs (voir Tableau 1).

<p>Critère principal</p> <p>A. Présence d'un trouble précoce et significatif de la mémoire épisodique présentant les caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">• Changement graduel et progressif de la fonction mnésique, rapportée par les patients ou leurs informants.• Preuve objective d'une atteinte significative de la mémoire épisodique : en général un déficit du rappel qui ne s'améliore pas significativement, ou ne se normalise pas avec un indice ou un test de reconnaissance, après qu'on ait contrôlé que l'information a été bien encodée.• Le trouble de la mémoire épisodique peut être isolé ou associé à d'autres troubles cognitifs, au début de la maladie d'Alzheimer ou lors de son évolution. <p>Critères secondaires</p> <p>B. IRM structurale : atrophie du lobe temporal médian (cortex entorhinal, hippocampe, amygdale)</p> <p>C. Biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien</p> <ul style="list-style-type: none">• Faibles concentrations du peptide $A\beta_{1-42}$ / fortes concentrations de la protéine tau totale, fortes concentrations de la protéine tau phosphorylée• Autres marqueurs valides à découvrir <p>D. Anomalies spécifiques en neuroimagerie TEP</p> <ul style="list-style-type: none">• Diminution bilatérale du métabolisme glucidique dans les régions temporopariétales• Fixation de ligands validés, tels que le PiB ou le FDDNP <p>E. Preuve d'une mutation autosomale dominante de la maladie d'Alzheimer dans la famille proche</p> <p>Critères d'exclusion</p> <p>1. Historique</p> <ul style="list-style-type: none">• Début soudain• Apparition précoce des symptômes suivants : troubles de la marche, crises comitiales, changements comportementaux <p>2. Données cliniques</p> <ul style="list-style-type: none">• Troubles neurologiques focaux, comme une hémiparésie, une hypoesthésie, une visual field deficit• Signes extrapyramidaux précoces <p>3. Autres troubles médicaux assez sévères pour expliquer un trouble de la mémoire</p> <ul style="list-style-type: none">• démence non alzheimerienne• dépression majeure• maladie cérébrovasculaire• anomalies toxiques ou métaboliques• en IRM anomalies dans le lobe temporal médian témoignant de lésions vasculaires ou infectieuses

Tableau 1. Critères 'de recherche' de détection précoce de la maladie d'Alzheimer selon Dubois et al 2007 (traduction par Ollat 2008). Pour la première fois, ces critères mettent l'attention sur la présence clinique, biologique, structurelle et biochimique de la maladie d'Alzheimer dans une phase prédéméntielle, plutôt que sur un syndrome de démence.

Plutôt que de montrer un syndrome de démence, ces critères s'intéressent, pour la première fois, à mettre en évidence la présence clinique, mais aussi pathologique (au travers d'indices biologiques, structurelles et biochimiques) de la maladie d'Alzheimer dans une phase prédéméntielle. Ces critères associent donc plusieurs modalités exploratoires à l'approche clinique, dans le but d'augmenter la précision diagnostique.

Marqueurs cliniques : l'évaluation mnésique

Le critère principal de ces critères de recherche de la détection précoce de la maladie d'Alzheimer est clinique et concerne la présence de troubles mnésiques, mais plus particulièrement d'une atteinte de la *mémoire épisodique*. Cette mémoire, définie par Tulving (1972), correspond à la composante de la mémoire déclarative – explicite, consciente et verbalisable – qui touche à l'acquisition et la récupération d'évènements personnels vécus ou plus généralement d'informations acquises dans un contexte donné (voir « Mémoire épisodique vs mémoire sémantique : Tulving », p. 67 et suivantes). Les tests couramment utilisés pour l'évaluer reposent sur une procédure de rappel libre de mots (ex : le RL/RI-16 issu de la procédure de Grober & Buschke ; Van der Linden et al. 2004), d'une histoire (ex : le test de mémoire logique), ou encore de figures géométriques (ex : le test de la figure complexe de Rey-Osterrieth). Il est important de noter qu'un déficit de la performance à ce type de tests ne permet pas, à lui seul, d'expliquer quels mécanismes seraient atteints. Des troubles de l'attention (comme dans le cas de la dépression), de la récupération (comme dans le cas d'une démence fronto-temporale) ou encore de la consolidation (comme dans le cas de la maladie d'Alzheimer) peuvent tout aussi bien être à l'origine de pareils déficits (Dubois 2000, 2004). En revanche, en l'absence de tels déficits, le test du RL/RI-16 (score de rappel libre ou de rappel total, après indiçage) permettrait une bonne identification d'un syndrome amnésique de type hippocampique (Grober & Buschke, 1987, 1988). Au début du stade démentiel de la maladie d'Alzheimer, en effet, le RL serait déjà très déficitaire, et la sensibilité à l'indiçage diminuerait en parallèle de la progression de la démence (Tounsi et al. 1999). De plus, il a été montré que les participants âgés sains présentant des troubles au RL présenteraient un risque important de progresser vers un stade démentiel de la maladie d'Alzheimer dans les années suivantes (Grober et al 2000). En 2007, Sarrazin et coll. rapportant les résultats d'une étude longitudinale menée sur une période de 3 ans, avec un suivi tous les 6 mois, de 217 participants aMCIs, montrent que parmi tous les tests subis par ces participants (évaluant mémoire verbale épisodique, mémoire visuelle, mémoire de travail,

fonctions exécutives et langage), les scores au RL/RI-16 étaient les plus prédicteurs d'une future conversion (avec 71% de sensibilité et 92% de spécificité). Les travaux d'Amieva et coll. (2008) sur la cohorte PAQUID mettent en exergue l'affaiblissement très précoce des scores de fluence verbale catégorielle (set test d'Isaac) qui se révèlent significativement diminués chez les participants douze ans avant le diagnostic de maladie d'Alzheimer (pour une description plus complète de l'évaluation mnésique, voir « L'hypothèse d'une atteinte fonctionnelle mesurable et spécifique au stade sous-hippocampique », p. 43 et suivantes).

Les critères secondaires de détection précoce de la maladie d'Alzheimer proposés par Dubois et collaborateur sont paracliniques et cherchent à rendre compte des conséquences biologiques qui accompagnent l'installation de la maladie d'Alzheimer pour compléter le bilan clinique.

Marqueurs anatomiques : IRM anatomique

Le premier des critères secondaires proposé par Dubois et al. (2007) correspond aux conséquences anatomiques de la progression de la maladie d'Alzheimer. Comme l'avaient montré Braak et Braak (1991, 1995), puis Delacourte et coll. (1999), c'est dans le lobe temporal interne (LTI) que se développent en premier lieu les DNF dans la maladie d'Alzheimer. Les mesures d'atrophie des structures du LTI ont ainsi été largement utilisées, révélant ,outre des changements sur le volume global du cerveau (Fo et al., 1999 ; Joseph et al., 2008 ; Schott et al., 2008 ; Sluimer et al., 2008a et b), des modifications volumétriques au niveau du cortex entorhinal (Cardenas et al., 2011), de l'hippocampe (Thompson et al., 2004 ; Jack et al., 2004; Ridha et al., 2008; Morra et al., 2009) de l'ensemble du lobe temporal (Hua et al., 2009; Ho et al., 2010), de même que la mise en évidence d'un élargissement ventriculaire (Thompson et al., 2004 ; Jack et al., 2004 ; Ridha et al., 2008), corrélant de manière satisfaisante avec des changements cognitifs, et confirmant leur validité comme marqueurs de progression de la maladie.

Il existe plusieurs méthodes de mesure volumétrique à partir d'images d'IRM cérébrales anatomiques. Les approches en « régions d'intérêt » ou en « cerveau entier » peuvent être distinguées. Si les secondes sont toujours automatiques (VBM, étude de l'épaisseur corticale, Querbes et al., 2009), le « gold standard » des premières reste la segmentation manuelle (Insausti et al., 1998 ; Pruessner et al., 2000 ; 2002). Toutefois, ces méthodes manuelles pouvant être couteuses en temps et leurs reproductibilités nécessitant d'être validées auprès

d'examineurs différents, des méthodes automatiques (ex : Colliot et al., 2008 ; Chupin et al., 2009b) ou semi-automatiques (ex : Feckzo et al., 2008) ont pu être développées.

En comparant les volumes du cortex des patients à ceux de participants contrôles, il a été montré qu'une atrophie du LTI est courante dans la maladie d'Alzheimer (DeLeon et al., 1997), en lien avec la sévérité de l'atteinte en PA et DNF (Jack et al., 2002 ; Gosche et al., 2002) et qu'elle permettrait de différencier des patients présentant une maladie d'Alzheimer des participants contrôles avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 85% (Laakso et al., 1998 ; Schletens et al., 2002). Chez les aMCIs, l'atrophie de l'hippocampe et celle du cortex entorhinal existent, jusqu'à être aussi prononcées que celles rapportées chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer à un stade démentiel, mais elles ne permettraient de différencier les patients des participants contrôles qu'avec une précision médiocre, autour de 60 à 75%, même en les combinant (voir par exemple Dickerson et al., 2001 ; Pennanen et al., 2004). Des études longitudinales ont montré que le risque de progression d'un aMCI vers la maladie d'Alzheimer est associé à l'importance de l'atrophie du LTI (par exemple Visser et al., 2002 ; Korf et al., 2004), de l'atrophie de l'hippocampe (par exemple Jack et al., 1999 ; 2004 ; Devanand et al., 2007) et de l'atrophie du cortex entorhinal (par exemple Jack et al., 2004 ; Stoub et al., 2005 ; Devanand et al., 2007). Cependant, la spécificité et la sensibilité de ces atrophies en terme de valeur diagnostique sont rarement supérieures à 80 %.

Autres marqueurs : imagerie fonctionnelle, biologie, génétique

D'autres marqueurs sont inclus dans la liste des critères secondaires de détection précoce de la maladie d'Alzheimer proposés par Dubois et collaborateurs. Il s'agit de marqueurs biologiques, métaboliques ou encore génétiques de la maladie d'Alzheimer.

L'imagerie par TEP (Tomographie par Emission de Positons) ou encore par TEMP (pour 'Tomographie par Emission MonoPhotonique', ou SPECT pour 'Single-photon emission computed tomography' en anglais) permet d'observer des augmentations ou diminutions du métabolisme glucidique et du flux sanguin dans le cerveau. Dans la maladie d'Alzheimer, un hypométabolisme a ainsi pu être observé dans le cortex postérieur et le cortex temporo-pariétal (ex : Minoshima, 1997 ; Herholtz et al., 2002 ; Huang et al., 2002) et pourrait rendre compte des pertes neuronales ou ischémiques engendrés par la pathologie. Ses bonnes sensibilité et spécificité de l'ordre de 86% (ex : Patwardhan et al., 2004, méta-analyse de neuf études en TEP) permettraient de distinguer la maladie d'Alzheimer d'autres maladies comme la démence à corps de Lewy (Higuchi et al., 2000 ; Minoshima et al., 2001), la démence

fronto-temporale (Koeppel et al., 2005) ou la démence vasculaire (Duara et al., 1989 ; Szeliés et al., 1994). Chez les aMCIs, le même déficit est observable, et de façon plus marqué encore chez les aMCIs qui évolueront vers la démence en comparaison de ceux qui restent stables, et la sensibilité et la spécificité de ce profil métabolique en terme de prédiction vers la conversion des aMCIs ont été rapportées aux environs de 80% (ex : en TEP : Minoshima et al., 1997 ; Chételat et al., 2003 ; Mosconi et al., 2004 ; en TEMP : Johnson et al., 1998 ; Borroni et al., 2006 ; Johnson et al., 2007, etc.).

Récemment, de nouveaux radioligands, ou marqueurs, spécifiques de l'amyloïde ont été introduits en TEP. En particulier, le mieux documenté est le PiB (¹¹C-Pittsburgh Compound-B), composé carboné qui semble discriminer efficacement les patients atteints de maladie d'Alzheimer des participants sains (Klunk et al., 2004; Drzezga, 2009; Rowe et al., 2010). La fixation la plus importante du PiB dans la maladie d'Alzheimer probable est ainsi observée dans le cortex préfrontal, orbitofrontal, temporal et pariétal (ex : Klunk et al., 2004 ; Rowe et al., 2007), comme chez les aMCIs, mais de façon moins sévère (ex : Pike et al., 2007 ; Forsberg et al., 2007 ; Jack et al., 2008). Un autre marqueur fluoré de l'amyloïde actuellement en plein essor est le florbetapir (¹⁸F-AV-45). Ce marqueur présente en effet une affinité et une sélectivité excellentes pour les plaques amyloïdes en étude d'autoradiographie (Choi et al., 2009 ; Choi et al., 2012 ; Poinsel et al., 2012), ainsi que de très bonnes propriétés pharmacodynamiques (Carpenter et al., 2009). Les patients ont montré une fixation principalement dans le précuneus, le lobe temporal et le lobe frontal, tandis que les participants contrôles présentent plutôt une fixation dans la substance blanche (Wong et al., 2010 ; Fleisher et al., 2011). La charge amyloïde cérébrale in vivo mesurée à l'aide de l'AV45 est corrélée chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer avec les lésions retrouvées à l'examen anatomopathologique (Clark et al., 2011 ; Choi et al., 2012 ; Clark et al., 2012). Chez des patients MCI un pattern intermédiaire a pu être observé, avec une hyperfixation dans le cingulum postérieur par rapport aux participants contrôles (Camus et al., 2012). D'autres radioligands tels que le Florbetaben ou le Flutemetamol seraient susceptibles d'apporter des éléments comparables.

L'analyse des taux de protéines tau et du peptide AB42 dans le liquide céphalorachidien prélevé par ponction lombaire, s'est également révélé être un bon marqueur biologique de maladie d'Alzheimer (Mattson et al., 2009). Ainsi, une augmentation de la protéine tau (totale ou phosphorylée) permet de distinguer des patients atteint d'une maladie d'Alzheimer de participants contrôles avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 90%, quand une

diminution du taux de peptide AB42 a montré une sensibilité de 86% et une spécificité de 90% (Blennow, 2003). Un suivi de 180 aMCIs sur 4 à 6 ans (avec un taux de conversion de 42%) a permis de montrer qu'une utilisation combinée des taux de protéine tau totale et du peptide AB42 observée à l'entrée permettait d'identifier les aMCIs qui convertiraient vers une maladie d'Alzheimer avec une sensibilité 95% et une spécificité de 83% (Hansson et al., 2006). Toutefois cette méthode reste invasive, et peut seulement être utilisée en complément d'autres examens (Vemuri et al., 2009).

D'un point de vue génétique, l'apolipoprotéine E, synthétisée par les astrocytes, est la seule apolipoprotéine présente dans le cerveau. Elle assure le transport des lipides destinés aux neurones et ainsi joue un rôle essentiel dans la maintenance et la réparation des membranes neuronales, ainsi que dans les processus plastiques. Elle montre trois isoformes (apoE2, apoE3 et apoE4) qui sont codées respectivement par trois allèles différents du gène ApoE (respectivement epsilon2, epsilon3 et epsilon4). L'allèle epsilon4 représente un facteur de risque important pour la maladie d'Alzheimer, notamment car il faciliterait la fibrillation du peptide AB. L'allèle epsilon2 au contraire semble avoir des effets neuroprotecteurs (Wellington et al., 2004). Ainsi, une série d'études longitudinales ont montré que chez les participants âgés, ceux qui étaient porteurs de l'allèle epsilon4 présentaient un risque plus important de déclin de la mémoire épisodique et d'autres fonctions cognitives (ex : Wilson et al., 2002 et Bretsky et al., 2003), tandis que chez les aMCIs, les porteurs de l'allèle epsilon4 se caractérisaient par un risque de conversion fortement augmenté (ex : Aggarwal et al., 2005 et Devanand et al., 2005). Récemment, il a été montré que le phénotype clinique de la maladie pourrait être influencé par l'ApoE (Van der Flier et al., 2006 ; 2011).

2.3. Le stade prodromal et le stade préclinique

La révolution des biomarqueurs : le stade prodromal

Les biomarqueurs in vivo de la neuro-pathologie (PiB et AV-45 en TEP ; concentration de tau, phospho tau et d'ABéta 42 et 40 dans le LCR) se révélant correctement corrélés aux lésions de Maladie d'Alzheimer retrouvées chez des patients explorés à un stade avancé de la maladie, leur contribution à la caractérisation de la maladie d'Alzheimer avant l'arrivée de la démence s'avère potentiellement capitale. Etant donné la très grande variabilité de pathologies en réalité associées au concept de aMCI, de nouveaux critères ont été proposés, donnant un rôle clé aux biomarqueurs, et permettant de définir un statut de « aMCI dû à la

maladie d'Alzheimer » ou de « stade prodromal » de maladie d'Alzheimer (Albert et al., 2011).

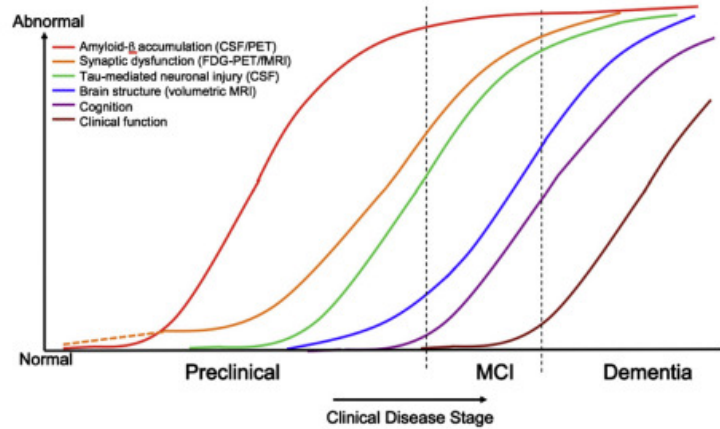


Figure 6. Déroulement temporel des marqueurs de la maladie d'Alzheimer (D'après Sperling et al., 2011). MCI = Mild Cognitive Impairment (trouble cognitif léger). CSF=cerebrospinal fluid (LCR); PET=Positron Emission Tomography (TEP); MRI=Magnetic Resonance Imaging (IRM).

Avenir de la recherche clinique : le stade préclinique

Dans le déroulement temporel supposé de la maladie d'Alzheimer, et suivant l'hypothèse de la cascade amyloïde, la positivité des marqueurs amyloïdes, débuterait bien avant les premiers troubles cliniques (Figure 6). Le développement des biomarqueurs de la pathologie amyloïde (PiB, AV-45, concentration en A β -42 dans le LCR) peut donc révéler très précocement une pathologie amyloïde avant même les premiers symptômes cliniques. A noter cependant que la simple présence de plaques amyloïde n'est pas nécessairement signe de développement d'un déclin vers une démence de type Alzheimer. Des critères permettant de définir un stade « préclinique » de la maladie, subdivisé en trois étapes, ont été proposés (Sperling et al., 2011 ; Figure 7). Ces critères, s'ils ne sont pas définis pour un diagnostic clinique, ont été établis afin de mettre en place un socle commun pour les études (et en particulier longitudinales) à venir. Ce domaine de recherche, qui n'est qu'à ses débuts, a de longues années devant lui, dans la mesure où plus on progressera dans l'étude précoce de la maladie, plus la durée des études longitudinales sera longue.

PREMIERE PARTIE : ETAT DE L'ART

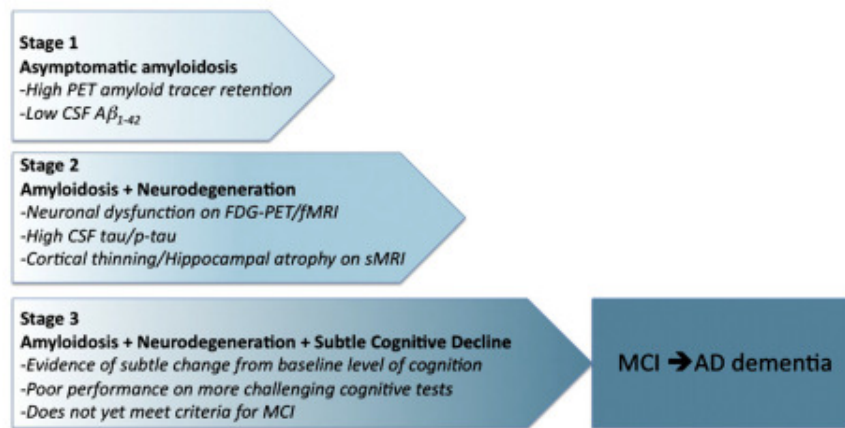


Figure 7. Description des stades de la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer (D'après Sperling et al. 2011).

3. L'hypothèse d'une atteinte fonctionnelle mesurable et spécifique au stade sous-hippocampique

3.1. Quel marqueur pour les tout premiers signes de la maladie d'Alzheimer ?

Jusqu'ici les tests neuropsychométriques possédant la meilleure valeur prédictive de la présence de la maladie d'Alzheimer sont des tests mnésiques et plus particulièrement les tâches épisodiques antérogrades, comme le rappel verbal de listes de mots préalablement apprises (le RL/RI16 en France, le FCSRT ou Free and Cued Selective Reminding test dans les pays anglosaxons, Tabert et al., 2006 ; Sarrazin et al., 2007, voir ci-dessus). Ajoutés aux développements majeurs de la neuroimagerie moléculaire et structurale et à l'emploi de marqueurs du LCR, ces tests améliorent significativement l'identification de la maladie d'Alzheimer chez les patients aMCIs (Landau et al., 2010). De plus, l'étroite relation qui a pu être montrée entre la sémiologie et la tauopathie responsable des DNF suggère que l'analyse des tests neuropsychologiques peut permettre de poser une hypothèse relative au système neural atteint, et ainsi de faciliter l'orientation diagnostique (Snowden et al., 2011). Cependant, leur sensibilité et spécificité restent insuffisantes et le choix des tâches à utiliser et, plus généralement, du type de dysfonctionnements sous-jacents aux tout premiers symptômes cognitifs de la maladie d'Alzheimer reste controversé (Nestor et al., 2004).

Les études neuropathologiques montrent que la progression des DNF dans la maladie d'Alzheimer commence par mettre en jeu l'intégrité des projections neuronales au sein du LTI, entre le cortex entorhinal, l'hippocampe et l'amygdale (Braak & Braak, 1991 ; Delacourte, 1999), dans la plupart des cas (~85% pour Galton et al., 2000). Ces lésions seraient à l'origine du déficit dans les tâches de mémoire épisodique antérograde observé chez les patients AD au stade prédémentiel (pour revue : Collie & Maruff, 2000 et Bondi et al., 2008). En particulier, le RL/RI16 a été introduit pour mesurer les troubles de mémoire dans la maladie d'Alzheimer, car il s'était montré être un bon test pour identifier une amnésie de type hippocampique (Grober & Buschke, 1987, 1988). Pourtant, avant de se propager vers l'hippocampe, les premières lésions des DNF apparaissent dans les cortex transentorhinal et entorhinal (Braak & Braak, 1991 ; Delacourte, 1999). De nombreuses études de neuroimagerie ont tenté d'évaluer les signes des stades sous-hippocampiques de la maladie d'Alzheimer en mesurant le volume des structures sous-hippocampiques, mais se sont heurtées à des écueils représentés par la complexité de l'approche anatomique de cette topographie et à un degré élevé de variabilité interindividuelle du volume de ces structures.

Pourtant, si les symptômes de la maladie d'Alzheimer sont effectivement en relation avec les fonctions des régions progressivement atteintes par les DNFs (Arriagada et al., 1992 ; Gomez-Isla et al., 1997 ; Bennett et al., 2005), les premiers d'entre eux devraient correspondre à celles qui sont sous-tendues par les cortex transentorhinal et entorhinal.

C'est dans ce contexte que Didic et al. (2011) ont proposé de prendre en compte les avancées récentes des neurosciences sur les fonctions respectives des sous-composantes du LTI dans l'étude de la maladie d'Alzheimer débutante. Les différentes régions du LTI seraient impliquées dans différents systèmes anatomo-fonctionnels qui supporteraient différents aspects de la mémoire déclarative. Le cortex périrhinal et le cortex entorhinal sont tous deux interconnectés avec des aires corticales associatives, et montreraient un rôle clé pour la mémoire décontextualisée, mémoire à long-terme concernant des informations dissociées du contexte d'acquisition lors du rappel ou de la reconnaissance. Cette mémoire s'opposerait à la mémoire contextualisée, qui permettrait la récupération du contexte d'acquisition des informations apprises, lors du rappel comme de la reconnaissance, et pour laquelle l'hippocampe jouerait un rôle majeur (Mishkin et al., 1997 ; Aggleton & Brown, 2006 ; Eichenbaum et al., 2007 ; Mayes & Montaldi, 2007 ; voir « Modèles anatomo-fonctionnels : dissociations fonctionnelles au sein du LTI ? », p. 79 et suivantes). Ainsi, si le rôle dans la mémoire à long terme de chaque région du LTI est spécifique, les déficits mnésiques observés dans les phases les plus précoces de la maladie d'Alzheimer devraient dépendre de la distribution corticale des DNF à ces stades. Sur ce principe, Didic et coll. proposent que les différents stades de Braak puissent résulter en l'atteinte séquentielle de différents types de mémoire. En particulier, les auteurs posent l'hypothèse que la distribution sous-hippocampique des DNF aux stades initiaux de la maladie d'Alzheimer entraînerait des troubles de la mémoire décontextualisée, avant que la progression des DNF vers l'hippocampe n'affecte à son tour la mémoire contextualisée (Figure 8).

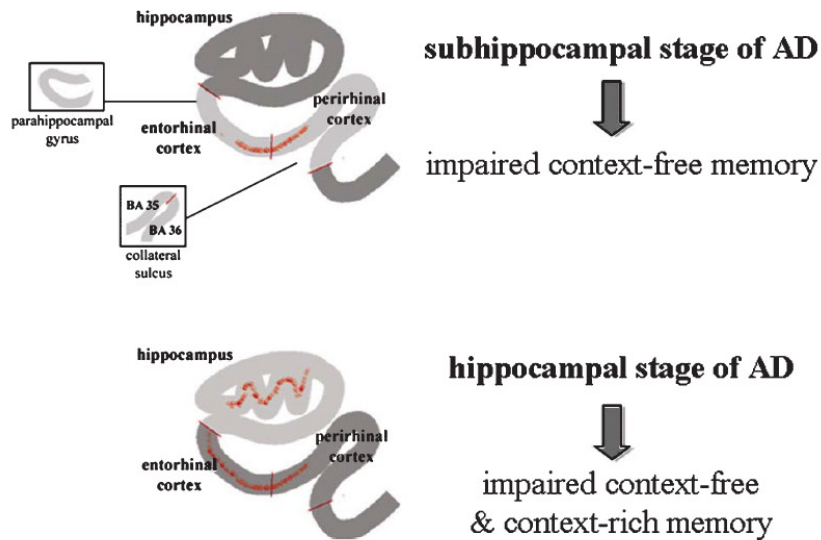


Figure 8. Extraite de Didic et al., 2011. (Vue coronale) Stades sous-hippocampiques (I et II selon Braak et Braak) et hippocampiques (III et IV selon Braak et Braak) successifs qui pourrait mener respectivement à un trouble du « réseau du LTI antérieur » et donc de la mémoire décontextualisée, puis du « réseau du LTI postérieur » et donc de la mémoire contextualisée.

3.2. La mémoire décontextualisée dans la maladie d'Alzheimer débutante

La plupart des tâches mnésiques, auxquelles les patients échouent au début de la maladie d'Alzheimer, sont dites « épisodiques ». Didic et coll. (2011) remarquent pourtant que le plus souvent ces tâches évaluent en fait la mémoire décontextualisée, avec des tâches de mémoire sémantique rétrograde ou des tâches d'apprentissage d'items uniques (mots, images ou visages). Ainsi, il a pu être rapporté que des troubles de la mémoire de reconnaissance (de mots ou de visages) peuvent apparaître des années, parfois plus de 10 ans avant un diagnostic de la maladie d'Alzheimer (Fox et al., 1998 ; Knight et al., 2009). Dans la population saine à même de présenter un stade précoce de la maladie d'Alzheimer, des troubles de mémoire sémantique, de formation de concept ou de rappel de mots sont observés (Jacobs et al., 1995 ; Elias et al., 2000 ; Backman et al., 2001 ; Tierney et al., 2005 ; Amieva et al., 2008). De plus, les tests mnésiques qui se sont montrés les plus utiles pour prédire une maladie d'Alzheimer chez des patients à risque de déclin, comme le FCSRT ('Free and Cued Selective Reminding test', Tabert et al., 2006) ou encore le RAVLT (Rey's Auditory-Verbal Learning Task, Sarazin et al., 2007), sont des tests de rappel de matériel décontextualisé (ici des mots). En imagerie TEP, la performance à ces tests s'avère corrélée au métabolisme du glucose dans le

cortex entorhinal (Eustache et al., 2001). Dans ce même type de population, des troubles en mémoire sémantique ont aussi été mis en évidence (Thompson et al., 2002 ; Estevez-Gonzalez et al., 2004 ; Vogel et al., 2005 ; Dudas et al., 2005 ; Adlam et al., 2006 ; Amieva et al., 2008 ; Joubert et al., 2008 ; Joubert et al., 2010), troubles qui se sont également avérés corrélés avec le volume des structures sous-hippocampiques (Venneri et al., 2008 ; Joubert et al., 2010).

La mémoire de reconnaissance est supposée reposer sur deux processus : la familiarité et la recollection (voir « La mémoire de reconnaissance : un ou deux processus ? », p. 95). Le premier, qui correspond au simple sentiment permettant de déterminer qu'un stimulus a été rencontré précédemment, appartient à la mémoire décontextualisée. Le second, qui correspond à la récupération en mémoire de détails associés au contexte d'encodage, appartient quant à lui à la mémoire contextualisée. Chez des patients aMCIs et MCIs « multi-domaine », Wolk et coll. (2008) ont montré au moyen de différents paradigmes une atteinte en familiarité au moins aussi marquée qu'en recollection. La familiarité étant préservée chez les participants âgés sains, les auteurs proposent que son altération puisse représenter un marqueur spécifique des changements pathologiques initiaux de la maladie d'Alzheimer. De façon intéressante, dans une seconde étude, ils montrent que chez ces patients, le volume des structures sous-hippocampiques est corrélé à la familiarité, contrairement au volume de l'hippocampe. Récemment, dans le contexte théorique du « binding » du « buffer épisodique », des études ont montré le « binding de la mémoire à court-terme visuelle » se trouve affecté chez des patients montrant une maladie d'Alzheimer sporadique et familiale, ou chez des participants porteurs asymptomatiques d'une mutation impliquée dans la MA (Parra et al., 2009 ; Parra et al., 2010). Or, là encore, le cortex périrhinal pourrait jouer un rôle crucial dans les processus d'association intra-item requis par ce type de tâche (Mayes et al., 2007 ; Baddeley et al., 2010).

Afin d'évaluer le dysfonctionnement des régions sous-hippocampiques antérieures chez des patients au début de la maladie d'Alzheimer, un test spécifique a été développé : le DMS48 (Barbeau et al., 2004). Cette tâche de mémoire de reconnaissance visuelle d'objets est basée sur la tâche du DNMS ('Delayed Non-Matching to Sample'), une tâche connue chez le singe pour être particulièrement sensible aux lésions du cortex périrhinal, et moins affectée par des lésions de l'hippocampe (Meunier et al., 1993, voir « Le cortex périrhinal, structure critique à la mémoire de reconnaissance », p. 111 et suivantes). Les auteurs ont ainsi observé que les patients présentant une maladie d'Alzheimer à un stade de démence modérée ou légère

montrent une performance effondrée à cette tâche. Parmi les aMCIs, 78% d'entre eux obtiennent un score déficitaire dans cette tâche (Barbeau et al., 2004). En imagerie SPECT, ces 78% d'aMCIs déficitaires aux DMS48 ont révélé une hypoperfusion dans le LTI, le cortex cingulaire postérieur et le cortex temporaux-pariétal (Guedj et al., 2006), ce qui est en accord avec d'autres études (Borroni et al., 2006 ; Nobili et al., 2009). En VBM, on retrouve aussi chez ces patients une perte de matière grise dans le LTI et au niveau du cortex temporo-pariétal (Barbeau et al., 2008), de façon similaire à d'autres travaux (Karas et al., 2004 ; Desikan et al., 2009 ; McDonald et al., 2009) ainsi qu'une corrélation entre les scores au DMS48 et le volume des structures sous-hippocampiques. Avec un suivi longitudinal des patients sur 6 ans, il a pu être calculé le pouvoir prédictif de ce test, qui s'est avéré de 81.8% (Didic et al., 2010 ; Didic et al., 2013).

Toutes les tâches mentionnées ici évaluent la mémoire décontextualisée à travers l'apprentissage d'items uniques (mots, objets, visages) ou en explorant la mémoire sémantique rétrograde. Dans le cadre de l'hypothèse de Didic et coll. (2011), le déficit à ces tâches, présent au stade prédéméntiel, voire préclinique (avant les premiers symptômes « ressentis »), serait en lien avec l'atteinte neuronale des structures sous-hippocampiques secondaire au dépôt débutant des DNF. Le système mésio-temporal antérieur dans lequel ces structures seraient impliquées, serait ainsi affecté très précocement, entraînant, très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie des déficits dans la fonction qu'il soutient : la mémoire décontextualisée.

3.3. Mémoire contextualisée dans la maladie d'Alzheimer et autonomie dans la vie quotidienne

Les premières études neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer avaient suggéré que des lésions du cortex entorhinal pourraient isoler l'hippocampe de ses afférences fonctionnelles et entraîner des troubles aussi importants que si l'hippocampe lui-même avait été directement lésé, c'est-à-dire des déficits de la mémoire contextualisée (Hyman et al., 1984). Selon l'hypothèse de Didic et coll., les tout premiers stades de la maladie d'Alzheimer devraient pourtant pouvoir être caractérisés par des troubles de la mémoire décontextualisée alors même que la mémoire contextualisée, reposant sur le réseau du LTI postérieur, serait conservée. Nous avons vu que dans la maladie d'Alzheimer aux stades précoces, les patients montraient des troubles de cette mémoire décontextualisée. Mais il existe aussi de nombreuses preuves

d'une atteinte de la mémoire contextualisée et d'un dysfonctionnement des régions postérieures du LTI chez les patients à risque de maladie d'Alzheimer.

Ainsi, l'atteinte due test d'apprentissage de paires extrait du CANTAB chez des patients MCI futurs « convertir » a été avancé comme possible marqueur d'anomalie hippocampique (Blackwell et al., 2004 ; Borroni et al., 2006). Nestor et al. (2003) ont proposé qu'un réseau limbico-diencephalique (incluant le LTI, les corps mamillaires, les thalami dorso-médians et le cortex cingulaire postérieur, voir « Connectivité avec le reste du cerveau », p. 58) soit spécifiquement atteint les aMCIs et AD. En neuroimagerie, des troubles de la mémoire épisodiques ont ainsi pu être associés à un dysfonctionnement de ce réseau (Nestor et al., 2006). De plus, des aspects de la mémoire topographique se sont révélés déficitaires aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer (Bird et al., 2010 ; Pengas et al., 2010).

Afin de réconcilier ces résultats, Didic et coll. proposent que ces troubles de la mémoire contextualisée n'apparaissent que dans un second temps, avec la progression des DNF dans l'hippocampe, correspondant aux stades limbiques (3 et 4) de Braak & Braak (1991). La maladie d'Alzheimer pourrait demeurer confinée aux stades sous-hippocampiques (1 et 2) pendant de nombreuses années, en étant cliniquement silencieuse, même si de légers symptômes pourraient être détectés (Gomez-Isla et al., 1996). D'autre part, un sévère déficit en mémoire décontextualisée est possible tout en conservant une complète autonomie dans la vie quotidienne (Barbeau et al., 2006, 2010). Ainsi, Didic et coll. proposent que des difficultés à retrouver le nom des gens, des pertes modérées de connaissances sémantiques ou des difficultés légères à l'apprentissage de nouvelles connaissances factuelles soient considérées chez ces patients comme « asymptomatiques ». A l'inverse, des déficits de la mémoire contextualisée à la suite de l'atteinte hippocampique interfèreraient sévèrement sur l'autonomie dans la vie quotidienne (ex : Vargha-Khadem et al., 1997). Au stade limbique, la perte de la mémoire des expériences personnelles et de l'orientation spatiale conduirait donc plus facilement ces patients à être considérés comme « symptomatiques ».

3.4. La validation d'un tel marqueur cognitif pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer

L'hypothèse que les DNF commencent par altérer le système de la mémoire décontextualisée, ou encore que l'altération de ce système dans la maladie d'Alzheimer prédémentielle est la conséquence d'un dysfonctionnement du réseau antérieur du LTI reste à confirmer. Seules des

études longitudinales incluant l'évaluation de la mémoire décontextualisée, comme celle de la mémoire contextualisée, permettront de confirmer cette hypothèse en démontrant une atteinte séquentielle dans l'atteinte de ces deux types de mémoire. Mais il existe différentes questions méthodologiques, comme le fait, par exemple, qu'on ne dispose pas à ce jour de tâche standard de mémoire contextualisée en routine clinique ou qu'une telle tâche devrait alors être équilibrée en difficulté avec les tâches de mémoire décontextualisée. D'autre part, aujourd'hui, la plupart des études des stades précoces de la maladie d'Alzheimer se font dans des populations MCIs. Pourtant, ces patients auraient déjà atteint le stade limbique (Bennett et al., 2005). Etudier les stades sous-hippocampiques de la maladie d'Alzheimer nécessiterait donc de recruter des patients se trouvant à une phase encore plus précoce qui correspondrait à un stade préclinique. Des participants « asymptomatiques » présentant une positivité des biomarqueurs d'amyloïdopathie et de neurodégénérescence pourraient ainsi révéler correspondre à des patients porteurs d'une maladie d'Alzheimer à un stade transentorhinal (Sperling et al., 2011). Enfin, cette hypothèse s'applique seulement au phénotype mnésique le plus fréquent de la maladie d'Alzheimer avec prédominance du dysfonctionnement du LTI, qui serait associé à l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE, et probablement à d'autres facteurs qui restent à être identifiés (Butters et al., 1996 ; Galton et al., 2000 ; Reed et al., 2007 ; Mueller et al., 2008 ; Donix et al., 2010). Pour les autres phénotypes non-mnésiques de la maladie d'Alzheimer, dans lesquels les lésions apparaissent dans des régions néocorticales et qui apparaissent être indépendants de l'allèle E4 de l'ApoE (Didic et al., 1997 ; Schott et al., 2006 ; Van der Flier et al., 2006 ; Van der Flier et al., 2011 ; Dickerson & Wolk, 2011), la question de la diffusion de la pathologie semble affecter d'autres systèmes, extra-temporaux.

L'intérêt de cette approche anatomo-fonctionnelle séquentielle de l'atteinte lésionnelle initiale de la maladie d'Alzheimer est qu'elle cible l'identification de « bio-marqueurs cognitifs » précoces de cette pathologie (Didic et al., 2013). L'identification de tels marqueurs pourrait contribuer au diagnostic très précoce et serait utile à la sélection des malades et au suivi longitudinal de la progression de la maladie dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Dès lors, comment évaluer la présence et la nature d'éventuels troubles de la mémoire décontextualisée dans la maladie d'Alzheimer débutante ? En plus de tâches de mémoire sémantique, les tests classiques de mémoire de reconnaissance ont été utilisés (Recognition Memory test ; tâche de reconnaissance verbale du RL/RI-16, etc.), et le DMS-48 (tâche de mémoire de reconnaissance en choix-forcé) a été conçu et testé. La recollection et la familiarité ont été étudiés à l'aide des paradigmes standards d'évaluation des processus de la mémoire de reconnaissance visuelle (Anderson et al., 2008 ; Hudon et al., 2009 ; Serra et al., 2010 ; Wolk et al., 2008, 2010, 2013 ; Algarabel et al., 2009, 2012 ; Belleville et al., 2011). Mais des questions subsistent sur les méthodes susceptibles de « capturer » des modifications subtiles du fonctionnement mnésique dans les toutes premières phases de l'installation de la pathologie, notamment concernant la recollection et la familiarité. Comment aller plus loin ? Quelle nouvelle approche pourrait être adoptée ?

L'objet de cette thèse, s'il n'a pas été d'étudier directement le diagnostic précoce, s'est inscrit dans la perspective d'une meilleure compréhension de la nature des premières signatures cognitives de la maladie d'Alzheimer. Aussi, la démarche choisie a été celle de mieux comprendre la mémoire de reconnaissance. En particulier, l'objectif de cette thèse a été de développer une approche temporelle innovante de la mémoire de reconnaissance visuelle dans le but de dissocier les différents processus cognitifs qui la composent.

Ce premier chapitre a montré la nécessité de mieux comprendre la nature des premières modifications cognitives de la maladie d'Alzheimer, et plus particulièrement dans le domaine de la mémoire à long terme, l'intérêt d'approfondir l'étude de la mémoire de reconnaissance. Le prochain chapitre a pour objectif de présenter les notions essentielles concernant le lobe temporal interne et la mémoire en général. Le troisième et dernier chapitre consacré à l'état de l'art présentera en détail l'évaluation de la mémoire de reconnaissance et les débats autour de ses modèles anatomo-fonctionnels, afin d'exposer le contexte qui nous a conduit à nous intéresser à une approche temporelle de l'évaluation de la mémoire de reconnaissance.

Chapitre 2. Le lobe temporal interne et la mémoire déclarative

Dans ce premier chapitre, le lobe temporal interne (LTI) et la mémoire sont abordés. Dans une première sous-partie l'anatomie du LTI et sa connectivité sont décrits, puis les différents aspects de la mémoire sont exposés, au travers notamment des grandes dissociations observées chez des patients cérébro-lésés et des modèles de la mémoire qui en ont découlé. Dans une dernière sous-partie, une sélection des principaux modèles anatomo-fonctionnels du LTI et de la mémoire est décrite.

1. Anatomie et connectivité du LTI

1.1. Anatomie : l'hippocampe et les structures sous-hippocampiques

1.1.1. L'hippocampe : structure complexe et remarquable

L'hippocampe est une structure remarquable du système cérébral. Sa forme, souvent comparée à l'« hippocampe » (cheval de mer ; Figure 9), lui a donné son nom. L'hippocampe est logé au cœur du lobe temporal interne de chaque hémisphère (Figure 10). Son origine phylogénétique est plus ancienne que le néocortex, et son tissu cortical, l'allocortex, formé de 3 couches seulement, se distingue de l'isocortex, tissu cortical du néocortex, formé de 6 couches (Braak, 1980).

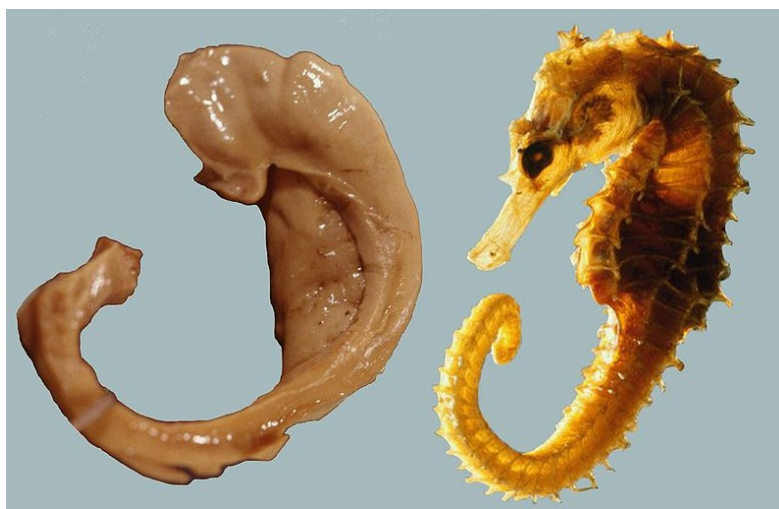


Figure 9. La forme souvent comparée à l'« hippocampe » (cheval de mer) a donné son nom cette structure complexe et remarquable

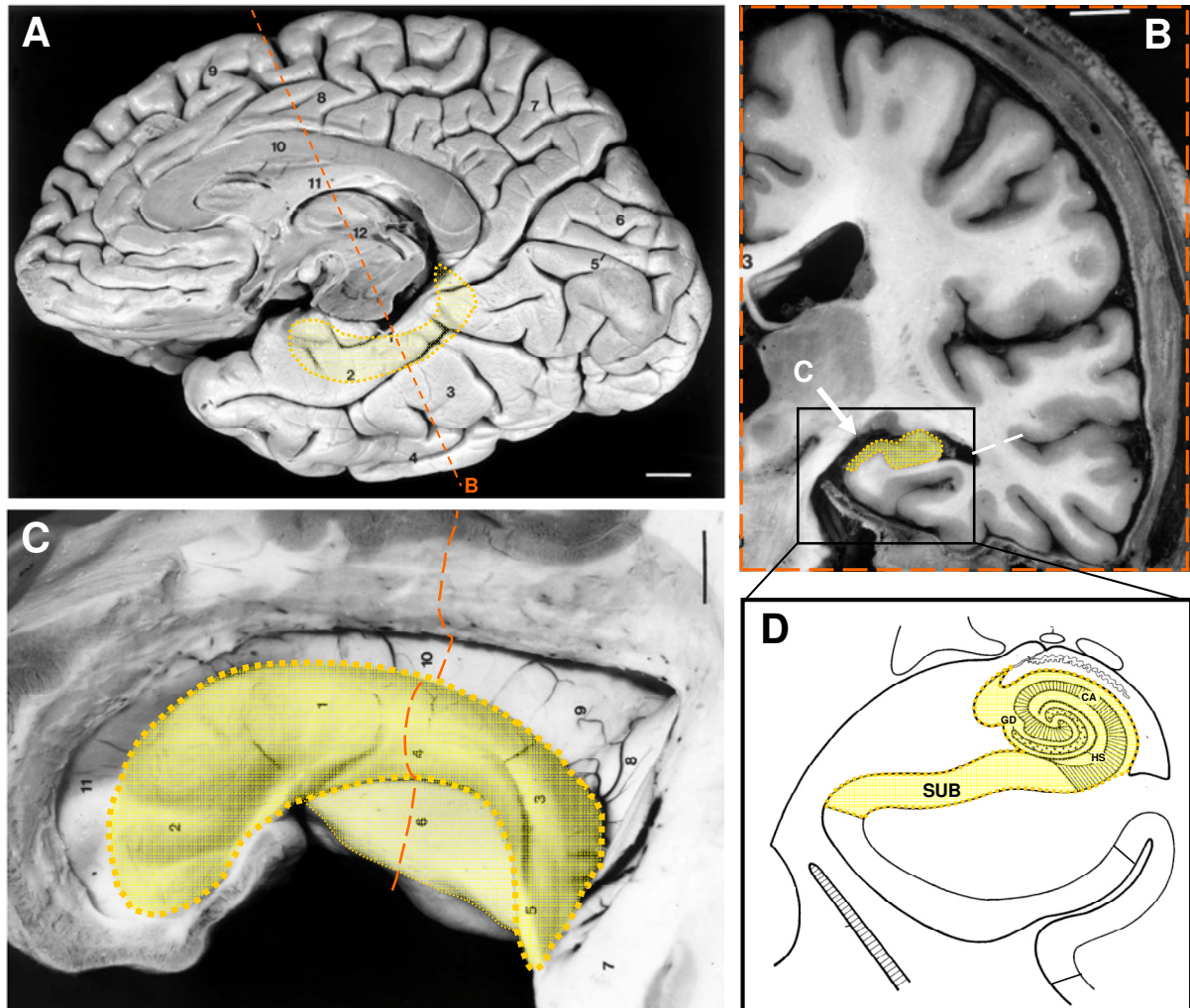


Figure 10. Localisation et morphologie de l'hippocampe (extrait et modifié de Duvernoy, 2005). (A) Vue ventrale d'un hémisphère cérébral droit mettant à jour la face interne du lobe temporal, abritant l'hippocampe (pointillés jaunes). (B) Coupe sagittale histologique révélant l'hippocampe (pointillés jaunes) au sein du lobe temporal interne. (C) Vue extérieure de l'hippocampe et du lobe temporal interne découpé de son attache au reste du cerveau (pointillés gris dans B). (D) Schéma d'une coupe sagittale de l'hippocampe, avec le gyrus denté (GD), la corne d'Ammon (CA), le subiculum (SUB) et le vestige du sillon de l'hippocampe (HS).

L'hippocampe est subdivisé classiquement en plusieurs sous-champs : le subiculum, la corne d'Ammon, elle-même composée de quatre sous-champs (numérotés de CA1 à CA4), et le gyrus denté. Anatomiquement, on remarque que le subiculum prolonge le tissu néocortical et est prolongé successivement par les champs CA1, CA2, CA3 puis CA4, qui s'enroulent longitudinalement pour former la corne d'Ammon (Figure 11A). Enfin, le gyrus denté s'enroule autour de la frange de ce tissu d'allocortex qui correspond au champ CA4 et à la fin du champ CA3 (Figure 11B).

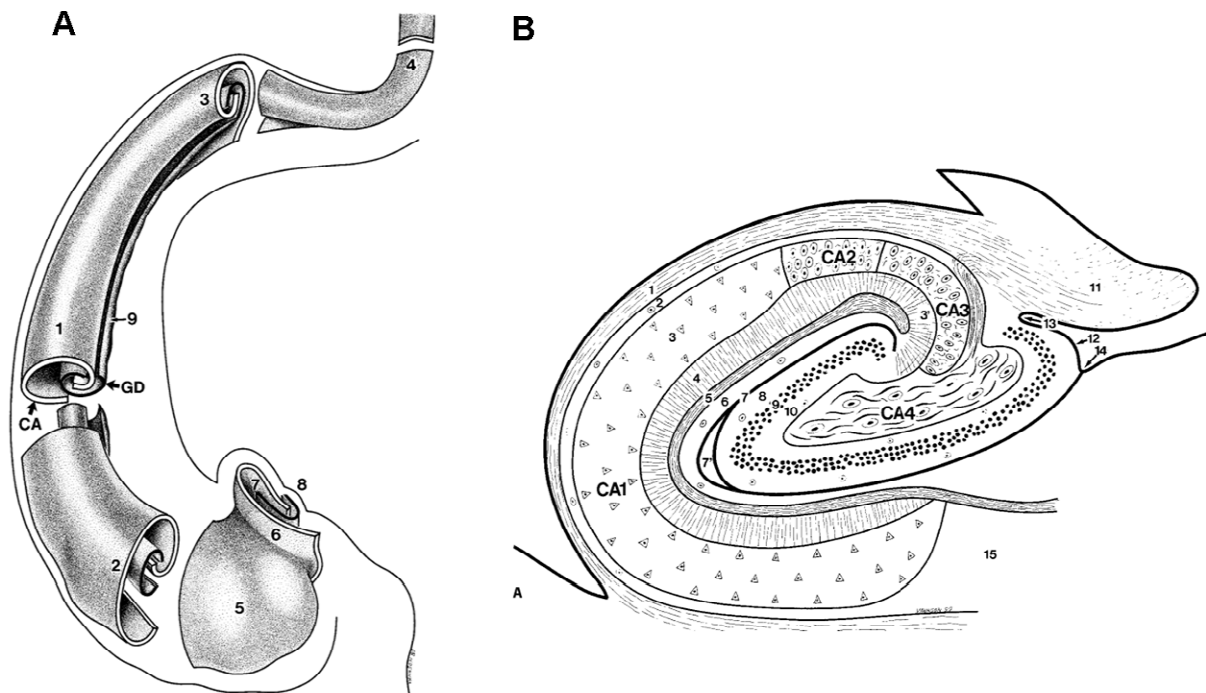


Figure 11. Organisation des sous-champs de l'hippocampe (extraits de Duvernoy, 2005). (A) Schéma des couches corticales de la corne d'Ammon et du gyrus denté qui s'enroulent pour former l'hippocampe. (B) Schéma détaillé des différents sous-champs de la corne d'Ammon et du gyrus denté. (A, 1 : corps de l'hippocampe, 2 : tête de l'hippocampe, 3 : queue de l'hippocampe, 4 : segment terminal de la queue, 5 : digitations de l'hippocampe, 6 : digitation verticale, 7 : corne d'Ammon et gyrus denté dans la surface médiale de l'uncus, 8 : bande de Giacomini, 9 : margo denticulatus, GD : Gyrus Denté). (B, 1 : alveus, 2 : stratum oriens, 3 : stratum pyramidale, 3' : stratum lucidum, 4 : stratum radiatum, 5 : stratum lacunosum, 6 : stratum moleculare, 7 : vestige de sillon hippocampique, 7' : cavité résiduelle, 8 : stratum moleculare, 9 : stratum granulosum, 10 : couche polymorphique, 11 : fimbria, 12 : margo denticulatus, 13 : sillon fimbriodenté, 14 : sillon hippocampique superficiel, 15 : subiculum, GD : Gyrus Denté)

1.1.2. Les régions sous-hippocampiques

Les régions adjacentes à l'hippocampe constituent avec ce dernier le *lobe temporal interne* (LTI). Ces régions sont le *cortex entorhinal* (aires de Brodmann (BA) 28 et 34), le *cortex périrhinal* (BA 35 et BA 36) et le *cortex parahippocampique* (BA 36') et se distribuent autour de la fissure colatérale sur la face ventromédiane du LTI (Figure 12) (Amaral, 1999 ; Lavenex & Amaral, 2000 ; Ding et al., 2010).

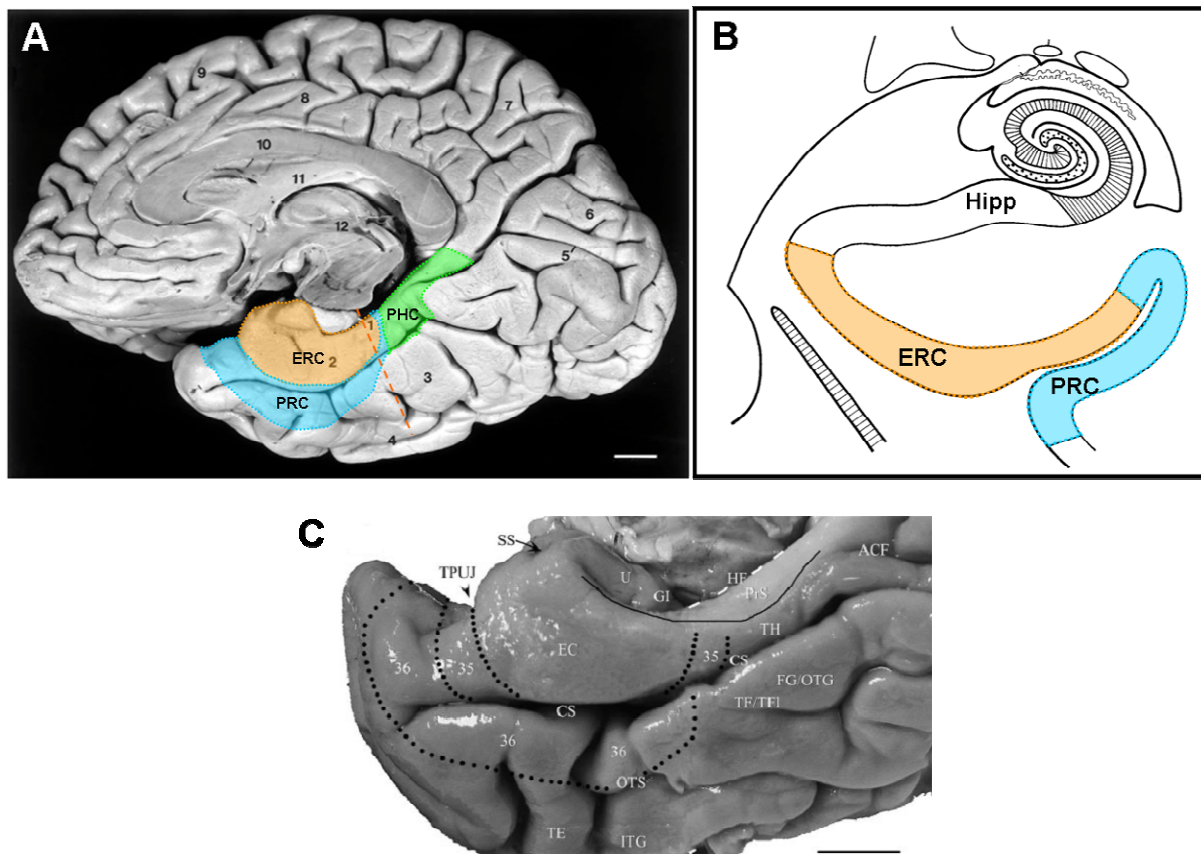


Figure 12. Localisation et morphologie des structures sous-hippocampiques. (A) Vue ventrale d'un hémisphère cérébral droit (extrait et modifié de Duvernoy, 2005) mettant à jour la face interne du lobe temporal, comprenant les cortex entorhinal (orange), périrhinal (bleu) et parahippocampique (vert). Les pointillés orange indiquent le plan de coupe de B. (B) Schéma d'une coupe sagittale du LTI (extrait et modifié de Duvernoy, 2005), avec le cortex entorhinal (orange) et le cortex périrhinal (bleu). (C) Photographie du LTI extraite de Ding et al 2010 avec repères. Les pointillés représente les limites du cortex périrhinal (aires BA 35 et BA 36).

1.1.3. L'amygdale

Une dernière structure cérébrale est à intégrer dans le LTI : l'amygdale. Cette structure chez les primates est un complexe de noyaux en forme d'amande – qui lui a donné son nom (*amygdala* en latin) – composé d'au moins 13 noyaux situés dans la région antéro-médiale du lobe temporal (Sander et al., 2003).

1.2. Connectivité au sein du LTI

1.2.1. Deux voies intrahippocampiques

La circuiterie intrahippocampique est classiquement subdivisée en deux voies neuronales : la voie polysynaptique et la voie monosynaptique (plus couramment nommé voie directe).

La *voie polysynaptique*, qui serait la première sur le plan phylogénétique, relie toutes les parties de l'hippocampe par une longue chaîne neuronale. Le premier faisceau de fibres de cette voie intrahippocampique polysynaptique prend son origine dans la couche II du cortex entorhinal (Amaral & Insausti, 1990) (Figure 13). Nommée « *voie perforante* » ce faisceau projette directement sur le gyrus denté, « perforant » ainsi le subiculum. Les axones du gyrus denté, les *fibres moussues*, traversent à leur tour les couches *polymorphiques* pour aller stimuler les dendrites des champs CA4 et principalement CA3 (Treves, 1995). Les axones de CA3 et CA4 partent vers l'alveus et la fimbria, mais avant cela projettent un faisceau de collatérales, les *collatérales de Schaeffer*, vers les dendrites apicales du champ CA1. Ces axones de CA1 projettent aussi vers l'alveus et la fimbria, mais projettent ici encore des collatérales vers le subiculum, qui cette fois émet une réponse via ses axones qui constituent la majeure partie de l'alveus et de la fimbria (Duvernoy, 2005). Les neurones de cette voie – de la voie perforante aux neurones du subiculum – sont glutamatergiques (Francis et al., 1994).

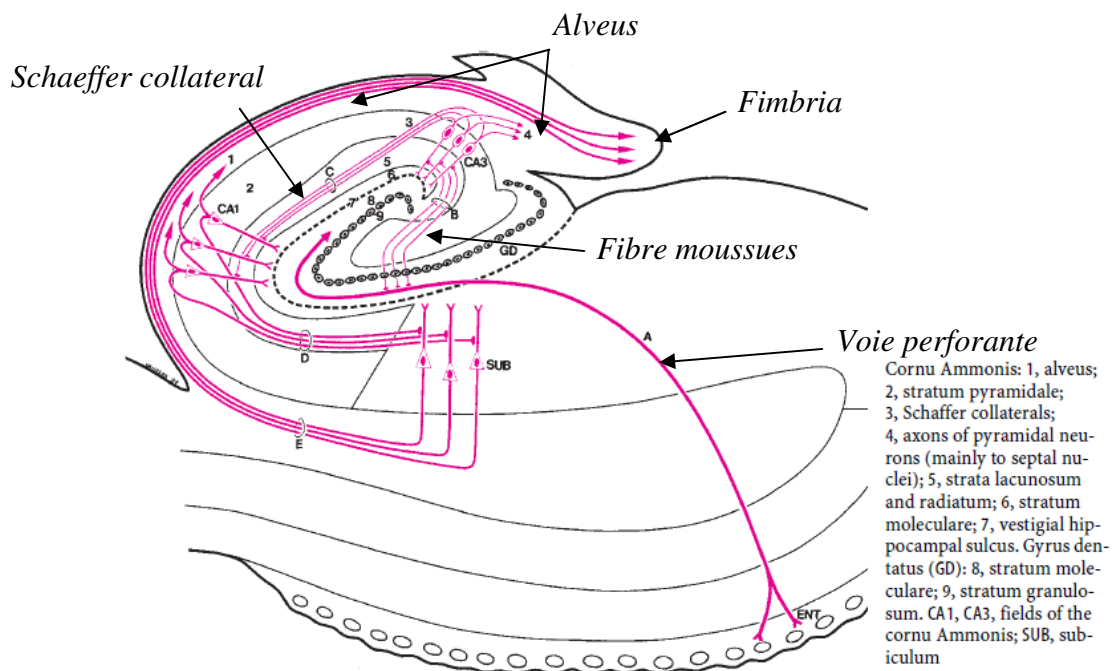


Fig. 15. Polysynaptic intrahippocampal pathway. A-E are parts of the neural chain forming the polysynaptic intrahippocampal pathway (see p. 28). Layer II of the entorhinal area (ENT) is the origin of this chain; its large pyramidal neurons are grouped in clusters, giving a granular aspect at the entorhinal surface

Figure 13. Schéma de la voie intrahippocampique polysynaptique. (Extrait et modifié de Duvernoy 2005)

La *voie intrahippocampique directe*, la plus importante chez l'homme, ne fait qu'une synapse dans l'hippocampe (Figure 14). Cette voie prend son origine dans la couche III du cortex entorhinal, et projette directement vers les neurones pyramidaux du champ CA1, par une voie

différente que la voie perforante, sans passer donc par le gyrus denté et le champ CA3 (Du et al., 1993). Ces neurones de CA1, dont les axones via l'alveus, puis la fimbria, projettent aussi des collatérales vers le subiculum, dont les axones, contrairement à la voie polysynaptique, retournent vers la couche profonde du cortex entorhinal (Maclean, 1992).

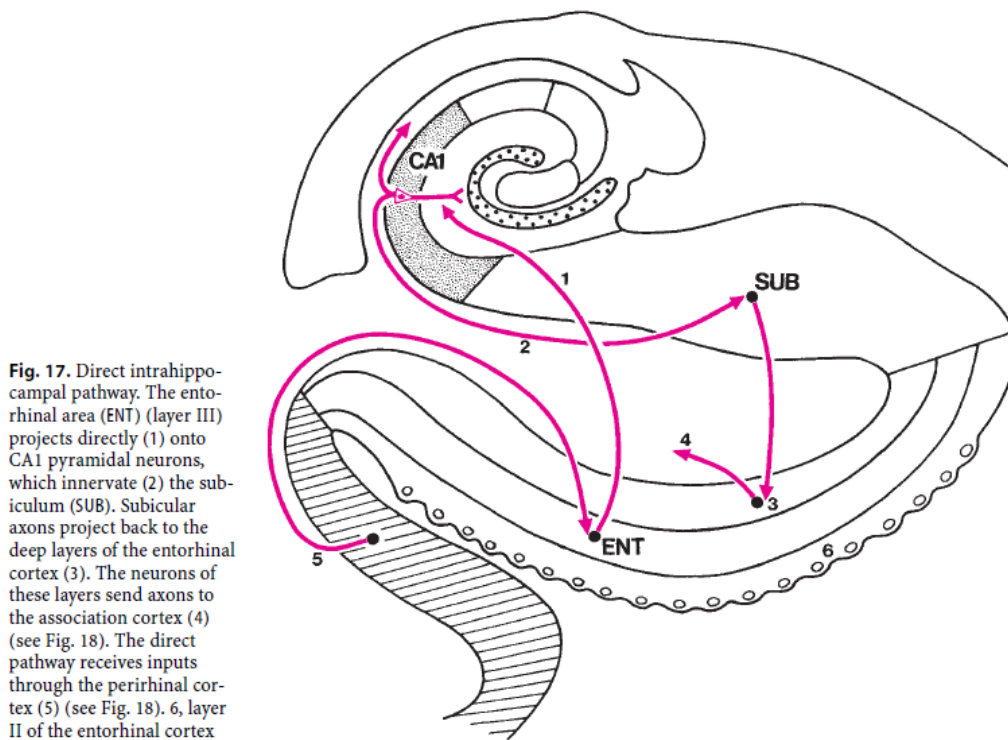


Figure 14. Schéma de la voie intrahippocampique directe. (Extrait de Duvernoy, 2005)

1.2.2. Connectivité de l'hippocampe au sein du LTI

Le LTI représente une zone de convergence de l'information, qui se complexifie, à mesure qu'elle progresse des cortex périrhinal et parahippocampique, au cortex entorhinal, à l'hippocampe. En effet, les cortex périrhinal et parahippocampique, très fortement interconnectés entre eux (surtout dans le sens parahippocampo-périrhinal), reçoivent chacun leurs afférences des aires néocorticales sensorielles uni et polymodale (Suzuki & Amaral, 1994a ; Burwell, 2000 ; Witter et al., 2000 ; Furtak 2007). Deux tiers des afférences du cortex périrhinal proviennent de la voie visuelle ventrale (depuis les aires qui lui sont adjacentes comme TE et TEO, Suzuki & Amaral, 1994a). Les afférences du cortex parahippocampique proviennent de la voie visuelle dorsale, depuis les aires comme le cortex pariétal postérieur, le cortex rétrosplénial, le cortex préfrontal dorso-latéral, et la partie dorsale du sillon temporal supérieur, mais aussi de la voie visuelle ventrale (Martin-Elkins & Horrel, 1992 ; Suzuki &

Amaral, 1994a). Le cortex entorhinal reçoit deux tiers de ses afférences depuis ces deux cortex, chacun sur une partie spécifique : le cortex périrhinal projette sur le cortex entorhinal essentiellement sur sa partie latérale, le cortex parahippocampique essentiellement sur sa partie mésiale (Insausti, 1987 a,b). L'hippocampe reçoit lui ses afférences principalement du cortex entorhinal. En général, ces connexions sont réciproques, de tel sorte que les cortex périrhinal et parahippocampique sont considérés en même temps comme des entrées et des sorties du LTI (Lavenex & Amaral, 2000 ; Aggleton, 2012 ; Figure 15). Toutefois, il a été soutenu que des routes corticales parallèles pourraient aussi relayer l'information sensorielle directement vers l'hippocampe (Aggleton et al., 2004).

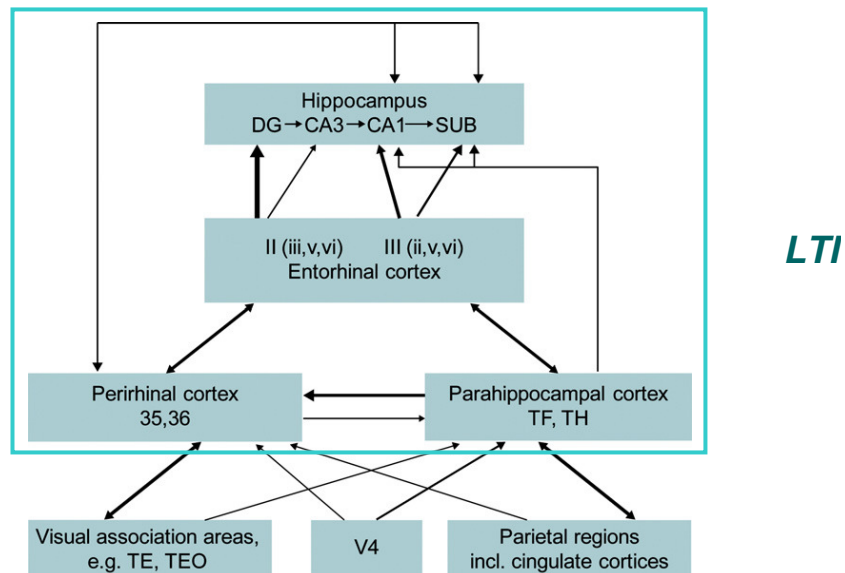


Figure 15. Diagramme schématisique (extrait et modifié de Aggleton, 2012) des principales connexions du LTI chez le primate, comprenant les sous-champs de l'hippocampe (DG=Gyrus denté), le subiculum (SUB) et les projections des couches laminaires II et III du cortex entorhinal vers l'hippocampe. L'épaisseur des flèches indique la force des connexions.

Sur le plan de la cytoarchitectonie, il est intéressant de constater que l'aire BA 35 du cortex périrhinal est constituée d'un tissu particulier. En effet, ce tissu correspondrait en fait sur ce plan à une transition particulière entre l'allocortex du cortex entorhinal et l'isocortex des cortex périrhinal ; il est ainsi nommé *région transentorhinal* (Braak & Braak, 1985 ; Taylor et al., 2008).

➔ Notons que c'est au niveau de ces structures que les DNF dans la maladie d'Alzheimer se développent initialement (voir plus haut, p. 29).

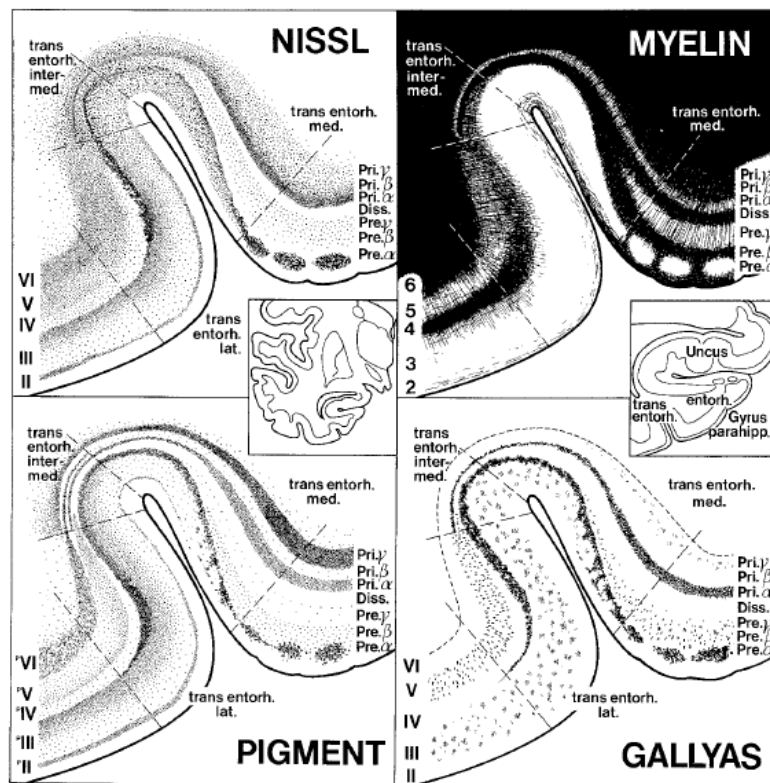


Figure 16. Diagramme schématique de la région transentorhinale et des tissus adjacents (allocortex entorhinal et isocortex temporal) dans des préparations de Nissl, de myéline, de pigment et de Gallyas. (Extrait de Braak & Braak, 1985)

1.3. Connectivité avec le reste du cerveau

1.3.1. Données anatomiques

Le LTI présente aussi de nombreuses connexions avec d'autres régions cérébrales, en particulier par l'intermédiaire de l'hippocampe. En effet, les deux voies intrahippocampiques décrites plus hauts, présentent de nombreuses afférences et efférences à travers tout le cerveau.

Les afférences corticales de la couche II du cortex entorhinal, origine de la voie intrahippocampique polysynaptique, proviennent de larges régions corticales incluant le cortex associatif pariétal postérieur (BA 7), ainsi que les cortex occipitaux et temporaux avoisinant (BA 40, 39 et 22). Les axones sortant de cette voie projettent principalement à travers la fimbria puis le fornix, pour aller faire synapses avec les noyaux antérieurs du thalamus, soit directement (Devinsky & Luciano, 1993), soit via les corps mamillaires et le tractus mamillothalamique (Figure 17, droite). Le thalamus serait ainsi le relais pour des

connexions rejoignant le cortex cingulaire postérieur (BA 23) et le cortex rétrosplénial (BA 29 et 30). Quelques projections pourraient aussi rejoindre le cortex cingulaire antérieur.

Concernant la voie intrahippocampique directe, ses afférences corticales proviennent principalement du cortex associatif temporal inférieur (BA 37 et BA 20) qui projettent sur le cortex périrhinal (BA 35 et BA 36) qui à son tour projette massivement sur le cortex entorhinal (Figure 17, gauche). Les principales connexions efférentes de cette voie, via les couches profondes du cortex entorhinal pourraient être le cortex associatif temporal inférieur, mais aussi le pôle temporal ainsi que le cortex préfrontal.

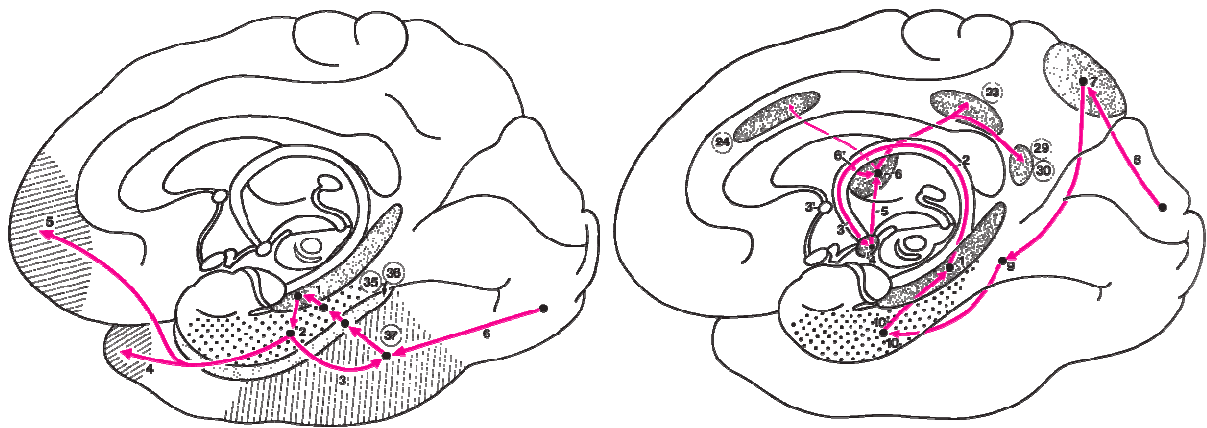


Figure 17. Connexions corticales des voies intrahippocampiques directe (à gauche) et polysynaptique (à droite) (Duvernoy, 2005)

L'hippocampe représente ainsi la zone de convergence la plus importante du LTI, le plaçant au niveau d'intégration d'informations polysensorielles le plus complexe.

Enfin, il a été montré que des connexions directes depuis le cortex frontal et le cortex pariétal vers l'hippocampe existeraient (Seltzer & Van Hoesen, 1979 ; Goldman-Rakic et al., 1984).

1.3.2. Connectivité fonctionnelle et apport de la neuroimagerie

Des connectivités distinctes ont été mises en évidence pour l'hippocampe postérieur et pour l'hippocampe antérieur, aussi bien chez le rat (Moser & Moser, 1998) que chez le primate (Fanselow & Dong, 2010). En effet, les parties antérieure et postérieure de l'hippocampe reçoivent des connexions avec des sous-champs différents du cortex entorhinal, respectivement latéral et médial (ex : chez les primates, Fanselow & Dong, 2010), qui eux-mêmes reçoivent leur afférences principalement de régions corticales bien distinctes du LTI :

le cortex périrhinal et le cortex parahippocampique (voir précédemment). La connaissance de cette connectivité a inspiré de nombreux modèles anatomo-fonctionnels, comme celui de de Mishkin (1997), d'Eichenbaum (2007) de Ranganath (2012) (voir plus loin).

L'analyse de la connectivité fonctionnelle des régions du LTI a récemment mis en évidence deux grands réseaux d'activation étendus avec le cerveau entier, chacun impliquant une partie différente de l'hippocampe (Kahn et al., 2008 ; Poppenk et al., 2011 ; Gour et al., 2011; Libby et al., 2012). Le principe de cette analyse est de considérer une région d'intérêt ('seed' en anglais, pour 'graine'), et de déterminer l'ensemble des aires cérébrales dont l'activité fonctionnelle corrèle significativement avec l'activité fonctionnelle de la région d'intérêt. Mesurer cette activité (en IRMf, TEP ou SPECT) chez le participant au repos, permet de mettre en évidence le *réseau de connectivité fonctionnelle préférentiel* de la région considérée.

Il a ainsi été montré que l'hippocampe antérieur serait préférentiellement connecté avec un *réseau temporel antérieur*, qui comprendrait les cortex temporaux internes et latéraux, ainsi que les pôles temporaux ; l'hippocampe postérieur serait lui préférentiellement connecté avec un autre réseau distinct, un *réseau dorso-médian*, comprenant les cortex préfrontaux dorso-latéraux, le cortex cingulaire antérieure gauche, les cortex cingulaire postérieurs, les cortex rétrospénial, le precuneus gauche, les thalami (incluant les noyaux antérieurs et dorso-médians), les lobes pariétaux inférieurs, et des régions des gyrii occipitaux (Kahn et al., 2008 ; Gour et al., 2011 ; Poppenk et al., 2011 ; Ranganath & Ritcher, 2012 ; Libby et al., 2012).

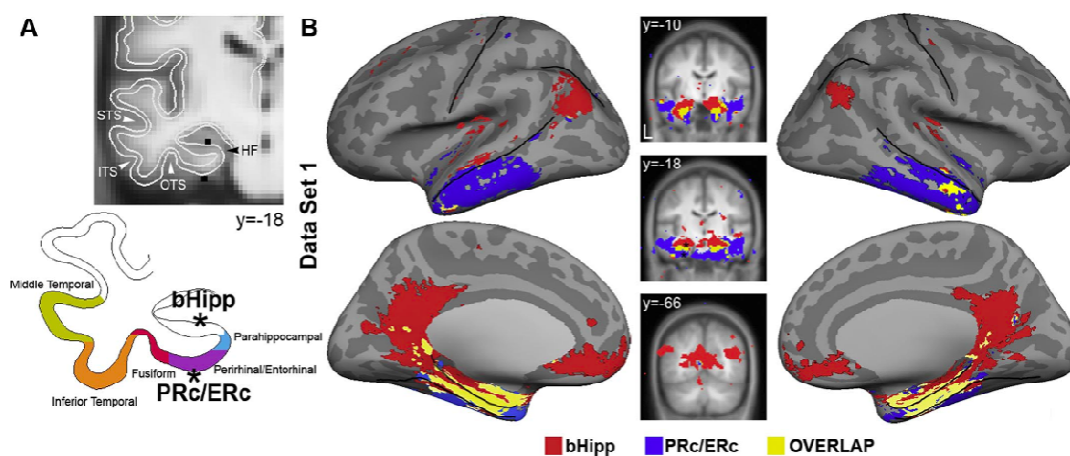


Figure 18. (Extrait de Khan et al 2008). Différentes régions corticales sont corrélées avec le cortex périrhinal/entorhinal (PRc/ERc, en bleu) et le corps de l'hippocampe ('bHipp', en rouge). A) Emplacement de ces régions d'intérêts-graine ('seed'). B) Deux patterns distincts de l'activité corticale corrélée sont observés.

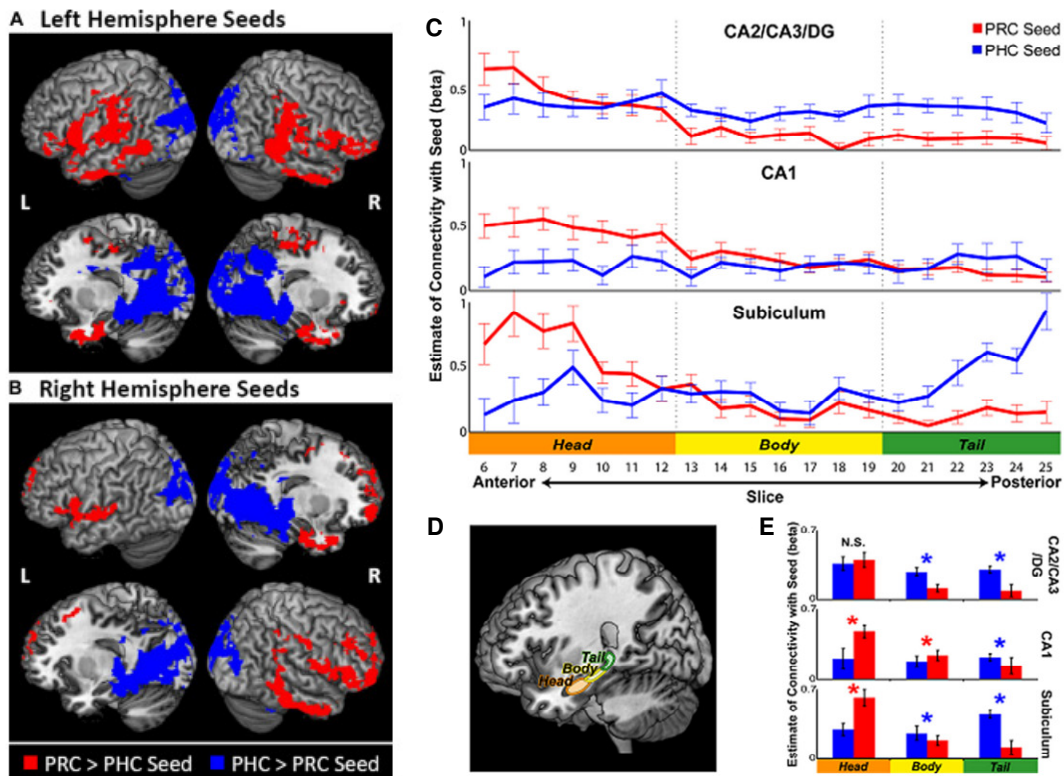


Figure 19. (Extrait et modifié de Libby et al., 2012). Deux réseaux corticaux distincts corréler respectivement avec le cortex périrhinal (PRC) et le cortex parahippocampique (PHC) à travers le cortex cérébral (A et B), mais aussi à travers les différents champs CA2/CA3/gyrus denté (DG), CA1 et le subiculum, que ce soit dans la tête, le corps et la queue de l'hippocampe (C, D et E). De façon remarquable, ces connectivités fonctionnelles préférentielles avec le cortex périrhinal et le cortex parahippocampique et avec le cerveau entier correspondent particulièrement bien aux régions corticales que connectent les deux voies intrahippocampiques (Duvernoy, 2005, voir Figure 17).

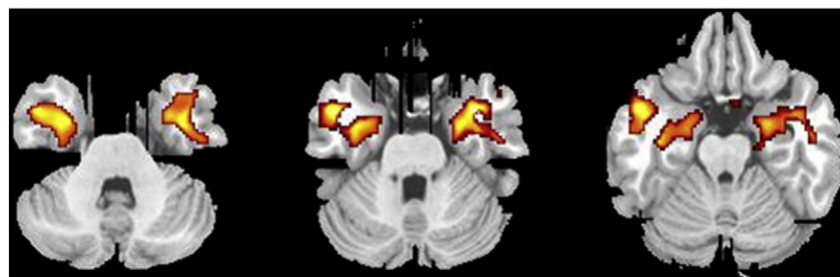


Figure 20. (Extrait de Gour et al., 2011). Un réseau temporel antérieur (rouge-jaune) peut être extrait à partir d'une analyse par composante indépendante, et comprend les aires du gyrus temporal supérieur antérieur, moyen et inférieur, les cortex périrhinal et entorhinal, et l'uncus (structure formée par la tête de l'hippocampe et la portion ventro-médiale de l'amygdale).

1.3.3. Modèle d'Aggleton (2012) de la connectivité anatomique du LTI

Aggleton (2012) a proposé une revue des connectivités anatomiques du LTI et propose trois systèmes distincts efférents de l'hippocampe, ainsi qu'un quatrième indépendant de celui-ci. Il distingue ainsi (A) le 'système hippocampo-parahippocampique réciproque', qui impliquerait les régions sous-hippocampiques et trouverait son origine sur toute la longueur du champ CA1 et du subiculum, se caractérisant par des connexions en colonne; (B) le 'système hippocampique-étendu', qui implique les corps mamillaires, les noyaux antérieurs du thalamus, et le cortex rétrosplénial, qui trouverait son origine dans le subiculum et qui aurait une organisation largement laminaire; (C) le 'système hippocampique rostral', qui impliquerait le cortex préfrontal, l'amygdale et le noyau accumbens, qui trouverait son origine depuis le champ CA1 antérieur et le subiculum, et qui aurait une organisation en colonne ; (D) le 'système parahippocampique-préfrontal' qui aurait des connexions plus diffuse avec le cortex préfrontal que celles de l'hippocampe et comprendrait aussi des afférences du thalamus (Figure 21).

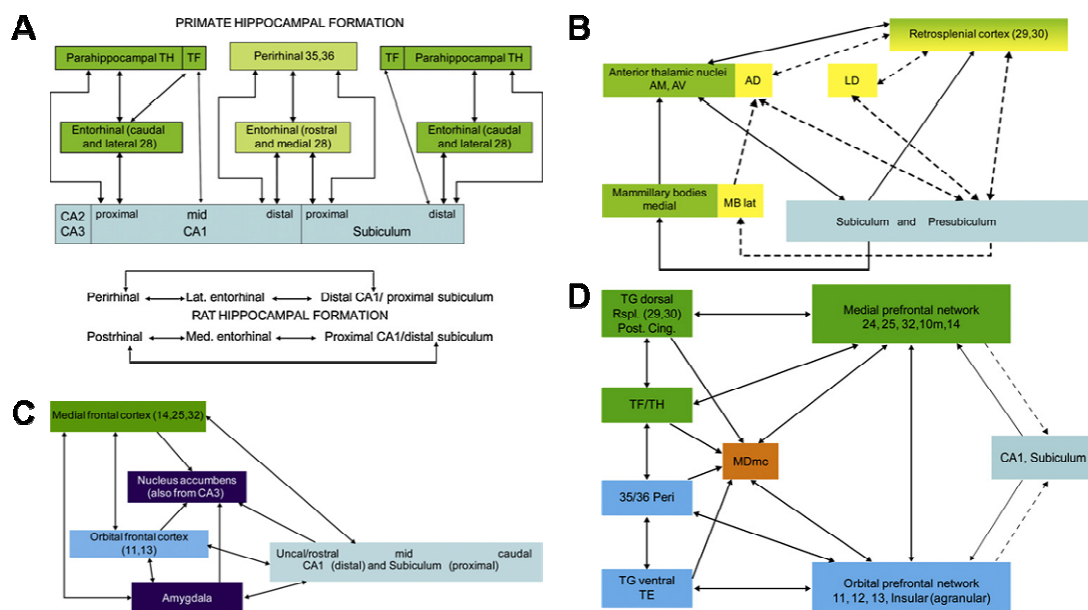


Figure 21. Extrait de Aggleton, 2012. Voir texte.

Les similitudes de ces nouvelles distinctions des systèmes anatomiques du LTI avec les données de connectivité fonctionnelle observées en neuroimagerie de repos sont nombreuses et il est tentant d'effectuer le parallèle. Ainsi, le réseau temporal antérieur (défini en terme de connectivité fonctionnelle) pourrait correspondre à l'implication du 'système parahippocampique-préfrontal' et du 'système hippocampo-parahippocampique réciproque'

pour sa composante périrhinal/antérieur, tandis que le réseau postéro-temporal pourrait correspondre à l'implication principale du 'système hippocampique-étendu', et du 'système hippocampo-parahippocampique réciproque' pour sa composante parahippocampique/postérieure.

Ces données ne sont pourtant pas encore comparables directement, et de futurs travaux devront se concentrer sur leur intégration. Les évidences sont néanmoins nombreuses aujourd'hui, pour avancer que le LTI participe à plusieurs systèmes.

Les connaissances anatomiques des structures et de leur connectivité, sont les clés de la compréhension du fonctionnement de ces structures, et en particulier des liens qui les lient aux fonctions cognitives qu'elles sous-tendent. Ce sont ces connaissances qui sont la base de nombreux modèles anatomo-fonctionnels. Continuer de prendre en compte les données les plus précises et les plus récentes, est nécessaire pour avancer sur ces modèles.

Dans la prochaine sous-partie, nous allons nous intéresser à la fonction cognitive principale que le LTI sous-tendrait : la mémoire.

2. La neuropsychologie et la mémoire déclarative

Le rôle attribué à l'hippocampe dans la mémoire déclarative a été pour la première fois mis à jour par la découverte de l'amnésie globale du fameux patient H.M. Cette amnésie résultait en effet directement de l'ablation chirurgicale focale de ses deux hippocampes. Cette découverte a marqué l'avènement de la neuropsychologie de la mémoire et en particulier de l'approche consistant à étudier les troubles de patients présentant des lésions cérébrales distinctes comme modèle lésionnel du rôle dans lequel les structures lésées sont impliquées.

De nombreux « cas uniques » de patients ont ainsi été étudiés afin de révéler des *dissociations fonctionnelles*, correspondant à l'atteinte spécifique d'un certain type de mémoire en présence de la préservation d'un autre type de mémoire. Certains d'entre eux sont restés célèbres en tant que « cas d'école » pour introduire de façon illustrée les grandes dissociations de la mémoire déclarative. C'est dans cette approche que se base la deuxième sous-partie.

Tout de suite, notons que plusieurs dimensions de dissociation au sein de la mémoire déclarative vont être observées en général. Ainsi, on peut distinguer une *dissociation sur la base du contenu*, les formes de mémoire sont dans ce cas distinguées quant au type de matériel mnésique qu'elles supporteront ; une *dissociation sur la base de processus*, les formes de mémoire distinguées correspondront alors à différents processus de la mémoire ; une *dissociation sur la base du type de conscience*, les formes de mémoire se distingueront en fonction de types de conscience différents.

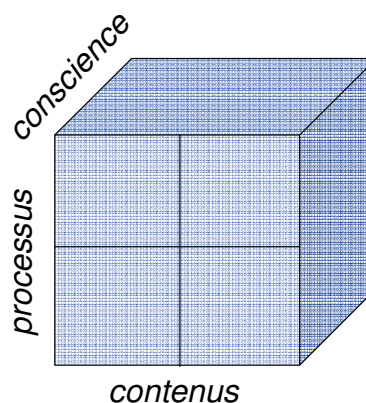


Figure 22. Les trois grandes dimensions de dissociations possibles au sein de la mémoire déclarative. Les formes de mémoire peuvent ainsi être dissociées selon le type de contenu (ex : mémoire épisodique/mémoire sémantique), selon le type de processus (ex : rappel/mémoire de reconnaissance) ou selon le niveau de conscience (ex : mémoire explicite/mémoire implicite) qu'elle supporte.

Dans la sous-partie qui suit, les grandes dissociations de la mémoire déclarative sont présentées. Il est à noter ainsi que chacune se concentre sur l'un de ces trois axes.

2.1. Mémoire explicite vs mémoire implicite : le cas d'HM

Le patient HM (Henri Gustav Molaison, 1928-2008) a été étudié par Brenda Milner et Suzanne Corkin (Cohen & Squire, 1980). Souffrant des fortes crises d'épilepsie, HM a subi l'ablation de ses deux hippocampes (et certains tissus corticaux avoisinants du LTI) par une opération chirurgicale effectuée par William Scoville en 1953, selon qui le foyer épileptogène y était localisé. Depuis son réveil, s'il n'a plus jamais connu de crises d'épilepsie, HM a souffert d'une amnésie dite globale : HM ne pouvait plus retenir une seule information plus longtemps que quelques secondes (trouble de la mémoire antérograde), ni même se rappeler d'un événement de sa vie des 11 années précédentes son opération (trouble de la mémoire rétrograde) (Corkin, 1984 ; pour une revue du gradient rétrograde de son amnésie, voir Steinvoth et al., 2005). Ces troubles contrastaient en revanche avec une conservation de sa mémoire à court-terme, de sa mémoire de travail, et de ses capacités de raisonnement ou langagières, mais aussi de façon remarquable de sa mémoire procédurale.

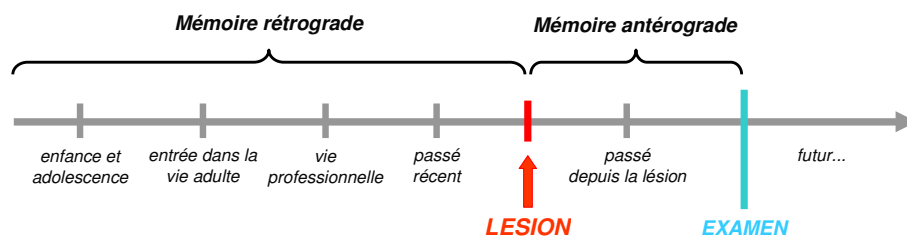


Figure 23. Représentations schématiques des mémoires rétrograde et antérograde sur l'axe du temps de la vie d'un patient qui a subi une lésion du LTI, en référence à la période au cours de laquelle il est examiné.

La performance d'HM au test du miroir est particulièrement illustrative. Ce test consiste à dessiner sans déborder les deux traits représentant le « guide à suivre » une étoile, prédessinée sur une feuille de papier (voir Figure 24.B). La difficulté de ce test est qu'il s'agit de faire ce dessin en regardant à travers un miroir disposé en face du participant, tandis qu'un écran opaque empêche le participant de voir sa main et la feuille de papier directement. Cette tâche étant nouvelle, un apprentissage perceptivo-moteur doit être mis en place. Celui-ci est mesuré par l'évolution du nombre d'erreurs commises au cours de différents essais un premier jour et les jours suivants. HM n'a jamais pu se rappeler avoir fait cette tâche lorsqu'il la réessaya le deuxième jour et les suivants. En revanche, de façon remarquable, HM montra à cette tâche

un apprentissage normal, en montrant un nombre d'erreurs effectuées (c'est-à-dire le nombre de fois où le trait dessiné du participant touche le bord prédessiné de l'étoile) normalement décroissant aux différents essais le premier jour, ainsi qu'une amélioration les jours suivants (voir Figure 24.B). D'autres tâches confirmèrent ce résultat.

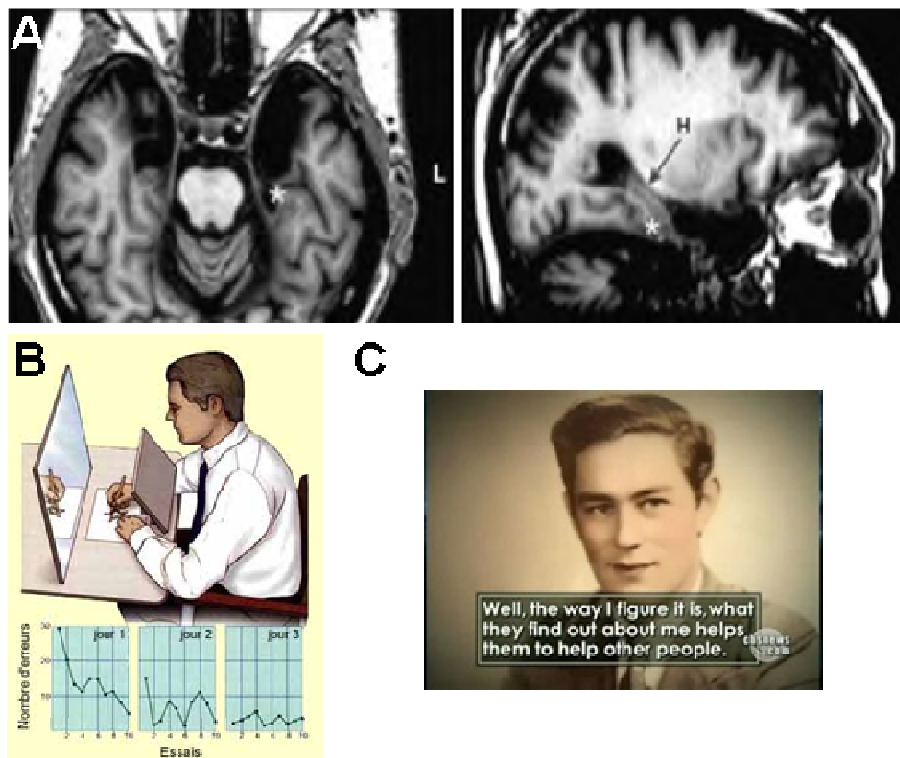


Figure 24. (A) IRM de H.M. Coupe axiale (gauche) et sagittale (droite) montrant l'atteinte bilatérale des hippocampes ainsi que des structures sous-hippocampiques. (B) Dessin de H.M. réalisant le test du miroir. Ses performances (en bas), montrant un nombre d'erreurs décroissant d'essai en essai et de jour en jour, témoignent de son apprentissage dans cette tâche. Si H.M. est incapable de se rappeler avoir déjà essayé ou même reconnaître ce test, l'aptitude dont il fait preuve relève de la préservation de sa mémoire implicite (ici, sa mémoire procédurale). (C) Photographie d'époque d'HM.

Ainsi, HM pouvait apprendre de nouvelles habiletés perceptivo-motrices, alors même qu'il était incapable de se souvenir les avoir jamais essayées. De ce contraste, ou dissociation, entre l'atteinte et la préservation de certaines aptitudes au sein de la mémoire, est née la distinction conceptuelle d'une mémoire de type implicite (comprenant la mémoire procédurale) et de la mémoire de type explicite ou déclarative. Cette dernière permettrait ainsi l'acquisition et la restitution d'informations accessibles à la conscience, verbalisables, pour laquelle l'hippocampe (et les structures avoisinantes) s'est révélé, avec le cas de ce patient, être une région cérébrale cruciale.

2.2. Mémoire épisodique vs mémoire sémantique : Tulving

En 1972, Endel Tulving propose la distinction entre la mémoire épisodique et sémantique. Initialement, ces deux systèmes de mémoire étaient distingués sur la base de la nature des informations à mémoriser. La première concernait les événements personnellement vécus inscrits dans un contexte spatial et temporel (par exemple : « Le week-end dernier, il faisait beau, nous marchions dans la rue lorsque nous avons croisé Christoph. ») ; la seconde les concepts, les faits généraux situés hors de tout contexte d'encodage (« Christoph est le colocataire de Rodika. »).

Depuis, ces définitions ont été reprises régulièrement par l'auteur. Lorsqu'il décrit la mémoire épisodique, l'auteur insiste en effet désormais sur l'expérience subjective de la récupération de ce type de mémoire et le « voyage mental dans le temps » à travers son propre passé qu'elle implique. L'état de conscience de ce type d'expérience est défini par Tulving comme la *conscience auto-noétique* (« noèse » signifiant « l'acte par lequel on pense »), et fait référence à la conscience que le participant expérimente, de l'épisode récupéré et de la perspective de sa propre identité (le self) dans ce temps subjectif reparcouru mentalement (Tulving, 1985b). L'auteur met ainsi l'accent sur l'expérience subjective, souvent accompagnée d'une impression de reviviscence, plutôt que sur l'exactitude du souvenir de l'événement rappelé, dans sa définition de la mémoire épisodique.

La *mémoire sémantique*, quant à elle, fait référence à la compréhension et à l'utilisation du langage (les mots, leurs sens, les concepts...), mais aussi aux connaissances générales sur le monde (incluant celles sur soi : c'est la mémoire sémantique autobiographique, Tulving, 1985a ; Tulving, 2001 ; Levin et al., 2012). Lors de la récupération d'éléments de cette mémoire, Tulving suggère que le participant est dans un état de *conscience noétique* du monde, des objets, des événements, cela indépendamment de la conscience auto-noétique et du temps subjectif. La conscience noétique correspondrait à l'expérience de la connaissance du sens des choses qui nous entoure. C'est elle qui permettrait de pouvoir réfléchir aux éléments du monde, de pouvoir conduire une introspection, sans pour autant avoir une impression de reviviscence du passé qui caractérise la mémoire épisodique.

De nombreuses données neuropsychologiques documentent la dissociation entre ces deux mémoires. En fait, Tulving écrit que dès 1950, Nielsen l'avait entrevu (Nielsen, 1958), mais le patient HM (Milner et al., 1957) dont les deux formes de mémoires étaient atteints « accaparait toute l'attention des chercheurs » (Tulving, 2002, 2004). Il a fallu ainsi attendre

des années, pour que cette opposition soit plus sérieusement réévaluée. Le premier argument neuropsychologique en faveur de la dissociation entre un système de mémoire épisodique et un système de mémoire sémantique, se trouve dans la préservation des connaissances sémantiques chez certains patients amnésiques avec troubles massifs de la mémoire épisodiques. Souvent néanmoins, cette dissociation a pu être critiquée, car elle opposait une atteinte de l'acquisition de nouveaux souvenirs avec la préservation des connaissances sémantiques acquises longtemps auparavant, se confondant avec la dissociation mémoire antérograde/mémoire rétrograde.

L'étude du patient KC a permis de clarifier cette ambiguïté. Victime en 1981, à l'âge de 30 ans d'un grave traumatisme crânien lors d'un accident de motocyclette, KC a subi de nombreuses lésions de régions corticales et sous-corticales. Notamment, ces lésions incluaient l'hippocampe, ainsi que les régions du gyrus parahippocampique de façon bilatérale, mais laissant préservée en particulier une partie du cortex parahippocampique droit (Rosenbaum et al., 2000, 2005). Son amnésie présentait une dissociation entre une atteinte de la mémoire épisodique et une préservation de la mémoire sémantique, et ce de façon rétrograde comme antérograde (Tulving, 2002, 2004).

KC montrait en effet une incapacité totale à se souvenir d'un seul évènement ou circonstance de sa propre vie depuis sa naissance jusqu'au jour présent. « La seule exception concerne les expériences vécues dans les deux minutes précédentes ». « [Quelques soient les] informations qu'on lui donne [...], KC répond invariablement qu'il n'en a pas le moindre souvenir, pas le moindre sentiment de familiarité. » Ainsi pour Tulving, « ce qui est massivement perturbé chez lui, c'est sa perception du temps vécu subjectif, sa conscience auto-noétique ». De plus, KC apparaît incapable de répondre, après qu'on lui pose la question, sur ce qu'il fera plus tard, le lendemain ou dans n'importe quel moment de son futur. Pour Tulving « cet aspect du syndrome suggère que le sens du temps dont se nourrit la conscience auto-noétique ne couvre pas seulement le passé, mais aussi l'avenir » (Tulving, 2004).

En contraste, la mémoire sémantique accumulée dans la vie de KC jusqu'à l'accident demeuraient pratiquement intactes. Depuis ses connaissances acquises dans les différentes disciplines scolaires (mathématiques, histoire, géographie, etc.), jusqu'aux connaissances générales sur le monde, son savoir était comparable à celui d'une autre personne de son niveau d'éducation. Les connaissances sur sa propre vie étaient aussi toutes intactes (sa date de naissance, son adresse enfant, le nom des écoles qu'il a fréquenté, la marque et couleur de sa voiture...). Enfin, validant la dissociation mémoire épisodique/mémoire sémantique, KC

était capable d'apprendre « lentement mais sûrement » des connaissances sémantiques. Une procédure spéciale de présentation répétée était nécessaire, mais il était capable de rappeler ses informations des semaines ou des mois, malgré son impossibilité à se rappeler ces séances d'apprentissage (Rosenbaum et al., 2005).

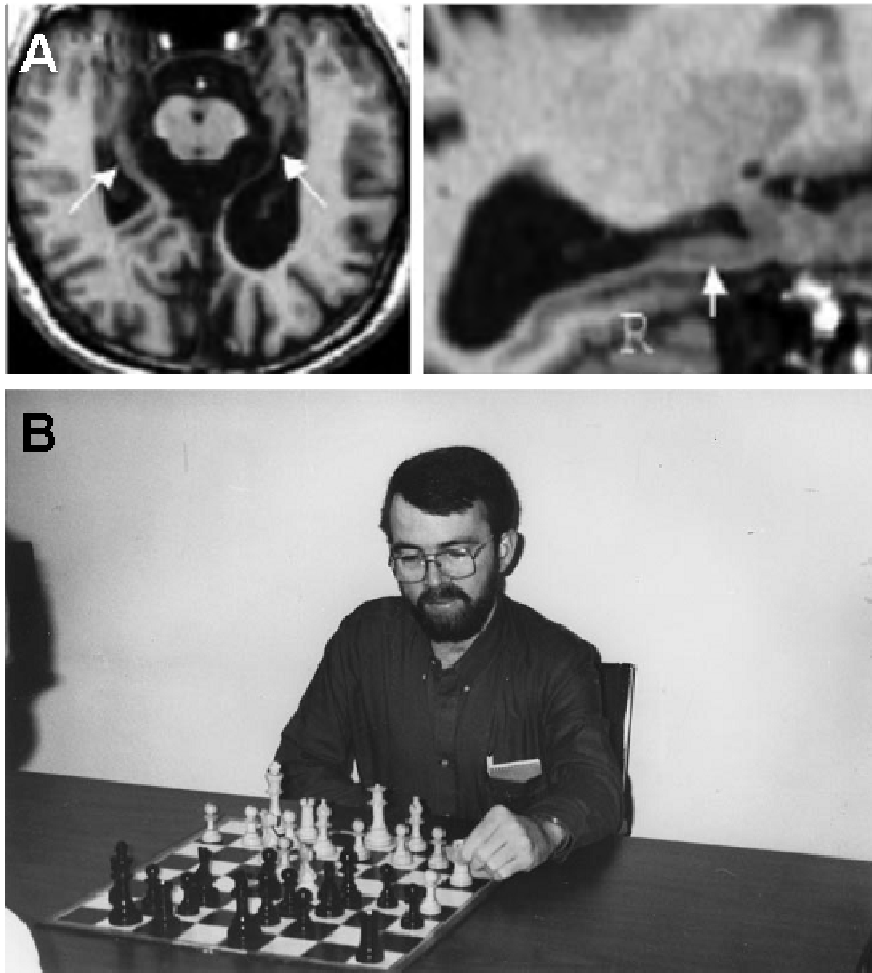


Figure 25. (A) IRM de K.C. Coupe axiale (gauche) et sagittale (droite) montrant l'atteinte bilatérale des hippocampes avec conservation des parties antérieures du lobe temporal, ainsi que partiellement du cortex parahippocampique droit. (B) Photographie de K.C. en train de jouer aux échecs. Le fait que K.C. soit toujours capable de jouer aux échecs tient notamment à la préservation de sa mémoire sémantique. Il connaît parfaitement les règles, mais est incapable de rappeler quand et où il a commencé à y jouer, ni même avec qui il a pu y joué par le passé.

Le cas de trois adolescents amnésiques Beth, Jon et Kate est un autre exemple remarquable. Ces trois adolescents, découverts au milieu des années 1990, présentent une amnésie sévère secondaire à la suite de lésions d'origines anoxiques, limités à la formation hippocampique et contractés pendant la petite enfance (Vargha-Khadem et al., 1997). Les troubles conséquents étaient une perte d'autonomie, causé par leur désorientation spatiale et temporelle. De façon

remarquable, l'amnésie développementale de ces patients ne les empêcha pas de suivre leur scolarité. Ils pouvaient continuer d'acquérir des connaissances sémantiques, montrant une claire dissociation entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique.

2.3. Rappel vs mémoire de reconnaissance

Deux processus de récupération en mémoire (déclarative) ont été distingués : le rappel et la reconnaissance (Hirst, 1986, 1988). Le rappel correspond à la récupération en mémoire d'un souvenir ou d'un savoir sur la base d'un ou plusieurs indice(s) clé(s). La reconnaissance quant à elle correspond à la faculté de déterminer qu'un stimulus avait déjà été rencontré par le passé. Afin d'insister sur le caractère mnésique impliqué dans ce processus, le terme de mémoire de reconnaissance est généralement choisi, et sera employé tout le long de ce manuscrit.

De nombreux patients ont montré la dissociation entre ces deux processus. Parmi les patients rapportés dans la littérature pour avoir une atteinte de la mémoire de rappel, avec une préservation de la mémoire de reconnaissance, on peut citer un des groupes de patients de la méta-analyse d'Aggleton et Shaw (1996), YR (Mayes et al., 2002), MR (Bastin et al., 2004), KN (Aggleton et al., 2005) ou encore FRG (Barbeau et al., 2005 ; voir aussi les travaux de Turriziani et al., 2004). Les trois adolescents amnésiques Beth, Jon et Kate, montraient clairement une dissociation mémoire épisodique/mémoire sémantique, mais plus spécifiquement, tandis que ces patients ne pouvaient plus se rappeler les lieux et les événements passés, ces patients réussissaient aux tâches de mémoire de reconnaissance visuelle et verbale, de paires de mots comme de visages, leur permettant ainsi de reconnaître leur environnement.

La dissociation inverse a aussi pu être observée. En effet, on peut citer le cas de JMG qui à la suite d'une encéphalite herpétique, a subi des lésions considérables du LTI (Barbeau et al., 2011 ; voir plus loin p. 116). Malgré la taille de ces lésions, ce patient avec une bonne performance en rappel visuel, ne souffrait pas d'un syndrome amnésique. En effet, sa mémoire, inférieure à celle des participants contrôles, restait compatible avec une vie normale, contrastant nettement avec les patients amnésiques comme HM, YR ou FRG (voir ci-dessus). En revanche, ses performances en mémoire de reconnaissance visuelle étaient effondrées sur 18 tâches qui lui ont été proposées, sa performance ne pouvant pas être associée à des difficultés visuelles ou des problèmes attentionnels (Barbeau et al., 2011).

La neuropsychologie a apporté les premières preuves tangibles de dissociations fonctionnelles au sein de la mémoire déclarative. L'étude de patients présentant des troubles cognitifs spécifiques pour des préservations spécifiques ont permis de mettre à jour les composantes distinctes de nos facultés mnésiques que, sans en prendre conscience, nous expérimentons au quotidien, de façon, comme ces patients nous le montrent, essentielle.

A partir de ces dissociations dichotomiques, la démarche naturelle suivante a été de les organiser afin de constituer des modèles de la mémoire.

3. Evolution des modèles de l'organisation de la mémoire déclarative

Le nombre croissant de dissociations mises à jour avec le déploiement de la neuropsychologie a naturellement conduit les auteurs à proposer des modèles ou théories qui organiseraient ces différents types de mémoire. Au fur et à mesure des recherches, ces modèles ont pu évoluer ou être invalidés. Considérer les principaux modèles d'un champ est un des moyens les plus simples et efficaces pour comprendre et accéder au(x) point(s) du vue actuel(s) de la recherche sur ce champ. Cette seconde partie est consacrée à la description des quelques modèles psychologiques fondateurs et actuels de la mémoire déclarative.

3.1. Modèle modal d'Atkinson et Shiffrin

Les premières grandes distinctions qui furent reconnues au sein de la mémoire se basaient sur les différentes échelles temporelles de rétention d'informations et, dès la fin des années 60, il était assez clair que la mémoire était constituée de trois sous-systèmes. Le premier, le *registre sensoriel*, avec une rétention de quelques millisecondes, correspond à la trace maintenue très brièvement à chaque instant de l'expérience sensorielle. Le deuxième, la *mémoire à court-terme* (MCT), permet de maintenir quelques secondes une information en mémoire avec une capacité limitée, mais permettant par exemple de retenir un numéro de téléphone, un code d'immeuble ou une adresse pendant que l'on cherche un crayon afin de la noter. Le troisième sous-système, la *mémoire à long-terme* (MLT), aurait une capacité et une durée de rétention sans limite (minutes, jours, mois, années, etc.) et nous permettrait d'apprendre de notre expérience. Basé sur de nombreux travaux expérimentaux, Atkinson et Shiffrin proposent ainsi en 1968 un modèle constitué de ces trois systèmes, le *modèle modal*. Dans ce modèle, les auteurs proposent déjà deux types de dimensions ou caractéristiques pour chaque système : des *caractéristiques structurelles*, comme le type d'information stockable, leur temps de rétention possible et la disponibilité de certains types de processus automatiques propres à chaque système ; et des *processus de contrôle* qui dépendent de la demande du participant et qui lui permettent d'effectuer différents types d'opérations spécifiques pour chaque système. Ces deux types de caractéristiques seront en particulier repris et synthétisés par Tulving par la suite.

3.2. Modèle SPI d'Endel Tulving

En 1995, considérant l'ensemble des données, dissociations et dichotomies conceptuelles recueillies sur la mémoire jusque-là, Tulving décrit deux grandes classes de concepts de la mémoire : les *processus* et les *systèmes*, et propose pour la première fois de tenter d'établir les relations existant entre elles. Selon lui, cinq grands systèmes peuvent être identifiés (Figure 26). La *mémoire procédurale* (MProc) qui s'exprime dans l'action (comportementale ou cognitive) indépendamment de toute représentation, correspond à des systèmes d'action au niveau comportemental et cognitive et s'opposent ainsi aux quatre autres grands systèmes, qui sont « des systèmes de représentations cognitives, [...] véhiculant des changements dans la cognition, ou pensée ». Le *système de représentation perceptive* (SRP) sous-tend les effets d'amorçage et fournit les ébauches perceptives des éléments constituant la *mémoire sémantique*. Cette dernière qui serait mieux définie selon Tulving par l'expression « connaissance générale sur le monde » correspond à la mémoire des faits au sens le plus général. Citant l'auteur : « la représentation structurée de cette information, la connaissance sémantique, modélise/modèle le monde » (Tulving 1995, p841). La mémoire primaire, ou *mémoire de travail*, enregistre et retient les informations entrantes sous une forme de haute accessibilité pour une courte période de temps. La *mémoire épisodique* permet au participant de se rappeler son expérience personnelle passée et est associée à cette forme toute particulière d'état de conscience qu'est la conscience autoéotique (voir plus haut). De plus, si ces cinq systèmes sont présentés dans cet ordre, c'est que pour Tulving, cet ordre correspond à celui de leur émergence supposée, tant au niveau phylogénétique qu'ontogénétique, mais aussi aux relations de dépendance qui gouvernent certains aspects de leurs opérations.

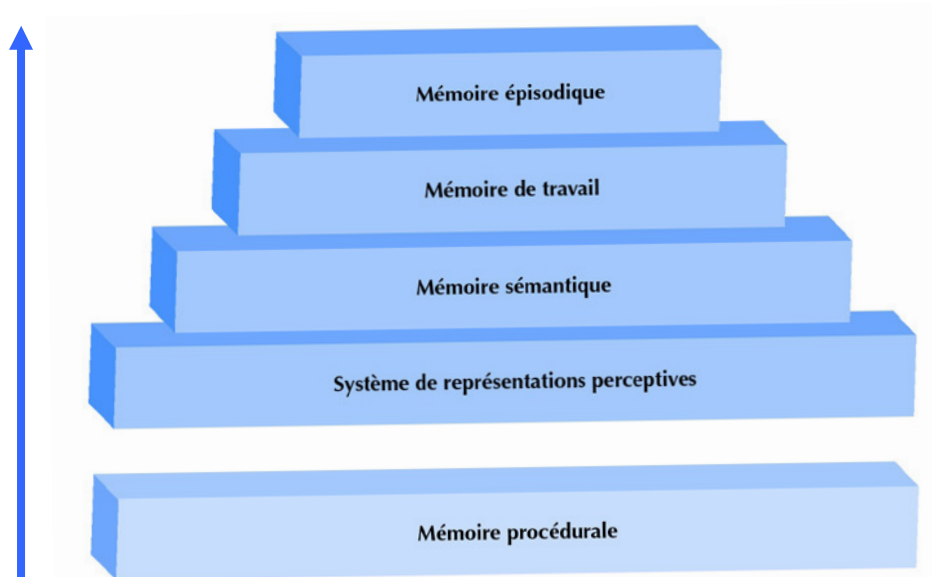


Figure 26. Les cinq grands systèmes de mémoire selon Tulving (1995). Le premier, la mémoire procédurale, est un système d'action. Les quatre suivants sont des systèmes de représentations cognitives.

Chacun de ces systèmes est directement concerné par la seconde grande classe de concepts de mémoire : les processus (l'encodage, le stockage et la récupération). Tulving se pose alors la question d'un moyen systématique pour intégrer les systèmes de la mémoire et les processus de la mémoire. C'est dans ce cadre qu'il propose son modèle SPI pour « Sériel, Parallèle et Indépendant », qui correspondent respectivement à la façon d'opérer des trois processus. Ainsi, dans ce modèle, l'encodage se fait de façon sérielle, un système après l'autre (dans l'ordre d'émergence supposée de ces systèmes, les plus anciens correspondant au plus bas-niveau de la hiérarchie), la qualité de l'encodage à un niveau reposant sur celle du niveau précédent. Le stockage est parallèle, dans les différents systèmes en même temps. La récupération d'information dans un système donné est indépendante de la récupération dans les autres. L'auteur limite ce modèle aux systèmes cognitifs de mémoire, c'est-à-dire exclue la mémoire procédurale en indiquant que plus de travaux seraient nécessaires pour étendre le modèle jusqu'à elle. De plus, il est à noter que dans la suite de ses publications l'auteur met l'accent sur les relations entre système perceptif, mémoire sémantique et mémoire épisodique, ne précisant plus les liens avec la mémoire de travail.

Modèle SPI (de Tulving)

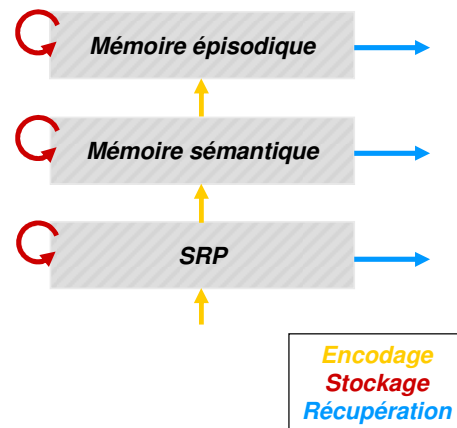


Figure 27. Modèle SPI de Tulving (1995).

Ce modèle est fondamental pour le domaine de la mémoire, car tout en restant structural, il précise l'organisation et les relations qui peuvent exister entre les systèmes. De plus, si celui-ci rend compte d'une multitude de données de la psychologie cognitive et de la neuropsychologie, il permet aussi de formuler de nombreuses prédictions (Figure 27). Considérant seulement la mémoire épisodique et la mémoire sémantique, trois prédictions très importantes sont possibles. Premièrement, si la mémoire épisodique est atteinte, les récupérations rétrograde et antérograde restent possibles pour les autres systèmes, il pourra être observé une dissociation de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique. Deuxièmement, si la mémoire sémantique est atteinte, aucun nouvel encodage en mémoire épisodique ne sera possible et l'observation d'une double dissociation de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique est impossible concernant la mémoire antérograde. Troisièmement et en revanche, si la mémoire sémantique est atteinte, une récupération rétrograde en mémoire épisodique reste possible et ce fait l'observation d'une double dissociation de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique concernant la mémoire rétrograde aussi.

La première prédiction a pu être vérifiée par de nombreuses données, chez des patients présentant un syndrome amnésique permanent (Van Der Linden et al., 1996 ; Verfaellie et al., 2000 ; Holdstock et al., 2002a ; Scmolk et al., 2002), chez des patients présentant un syndrome amnésique transitoire (Guillery et al., 2001), ou encore dans l'amnésie développementale (Vargha-Khadem et al., 1997 ; Gadian et al., 2000 ; Baddeley et al., 2001 ;

Gardiner et al., 2008), qui pouvaient présenter une préservation de leur mémoire sémantique. Cependant, Squire et Zola (1998) qui défendent une vision unitaire de la mémoire déclarative (voir partie suivante) avancent que les troubles des adolescents de Vargha-Khadem et coll. (1997) ne concernent pas toute la mémoire épisodique et que leur mémoire sémantique n'est pas entièrement préservée. Plus récemment, une étude de deux patients présentant une large atteinte du LTI a montré que ceux-ci pouvaient acquérir des connaissances sémantiques sous une forme appauvrie, dépendant non plus du LTI mais du néocortex temporal (Bayley et al., 2008a).

La deuxième prédiction est elle aussi mise en difficulté, face aux données de patients présentant le syndrome dit de *démence sémantique*. Cette maladie neurodégénérative, consiste en une dégénérescence corticale progressive débutant par le pôle temporal et se caractérise principalement par un trouble isolé et progressif de la mémoire sémantique. Toutefois, contrairement à ce que prédirait le modèle SPI, ces patients présentent la possibilité d'acquérir des éléments de souvenirs épisodiques (Graham et al., 2000 ; Simons et al., 2001).

Enfin, la troisième prédiction est bien corroborée par le stade précoce de la démence sémantique dans lequel un trouble de la récupération en mémoire sémantique est observé, en même temps qu'une préservation relative de la mémoire épisodique (Piolino et al., 2003 ; Matuszewski et al., 2009). Cependant, elle est discutée par Squire et coll. (voir plus loin).

Le modèle SPI de Tulving, décrit par lui-même plutôt comme une proposition d'organisation de la mémoire, présente ainsi de nombreuses limites, que les différents modèles proposés par la suite tentent de dépasser.

3.3. Modèle MNESIS de Francis Eustache et Béatrice Desgranges

Le modèle MNESIS (Modèle NéoStructural InterSystémique de la mémoire humaine) est un exemple de modèle récent de l'organisation de la mémoire proposé par Francis Eustache et Béatrice Desgranges. Ce modèle se présente comme s'inspirant directement de celui de Tulving, en tentant de dépasser les limites de ce dernier. Il est une tentative de modèle unifié de la mémoire, dans lequel figureraient l'ensemble des interactions répertoriées pour l'ensemble des différentes mémoires, que sont la mémoire à long-terme, la mémoire de travail et la mémoire procédurale.

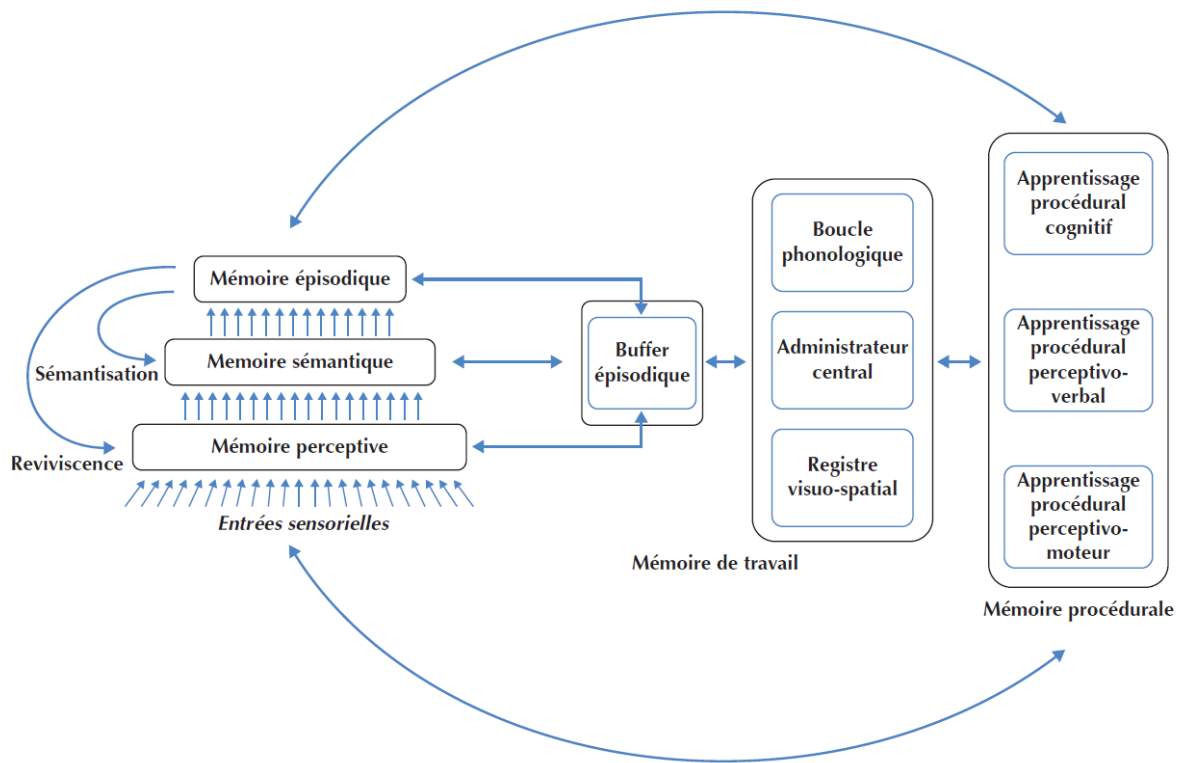


Figure 28. Modèle MNESIS.

Crucialement, ce modèle propose d'unifier le modèle SPI de Tulving de la mémoire à long-terme au modèle de Baddeley (2000) de la mémoire de travail. En effet, le modèle de la mémoire de travail de Baddeley propose classiquement trois systèmes : le registre visuo-spatial, qui permet de maintenir et modifier des informations visuo-spatiales en mémoire de travail ; la boucle phonologique, qui permet de maintenir et modifier des séquences auditives (en particulier de langage oral) en mémoire de travail ; et l'administrateur central, qui permet de contrôler ces systèmes (Baddeley & Hitch, 1974). Plus récemment, Alan Baddeley, face aux limites de son modèle pour prendre en compte certaines données, ajoute à son modèle un quatrième système : *le buffer épisodique*. Ce dernier système permet le maintien temporaire et le 'binding' (signifiant 'capacité de relier') de l'information provenant des systèmes de la mémoire de travail (registre visuo-spatial et boucle phonologique) et, crucialement, de la mémoire à long-terme et serait donc maintenu dans un code multimodal. Ce modèle ouvre donc à un lien avec la mémoire à long-terme. Le modèle MNESIS reprend cette idée et l'aboutit en proposant d'intégrer le modèle de Tulving et le modèle de Baddeley, mais aussi le système de la mémoire procédurale.

PREMIERE PARTIE : ETAT DE L'ART

En outre, le modèle MNESIS propose de prendre en compte certaines interactions manquantes à ces modèles. En particulier, le modèle MNESIS ajoute d'autres liens aux modèles de Tulving de la mémoire à long-terme, à ceux liant la mémoire perceptive (SRP pour Tulving) à la mémoire sémantique, et la mémoire sémantique à la mémoire épisodique. Par exemple, le lien de la mémoire perceptive directement vers la mémoire épisodique est possible. En effet, une propriété de la mémoire perceptive est de pouvoir reconnaître un mot dans du bruit d'autant plus facilement que celui-ci avait été répété précédemment. En effectuant une tâche de mémoire de source, il a été montré que le nombre de réponses rappelant correctement le type de bruit dans lequel il avait été présenté est d'autant plus grand qu'il avait été répété précédemment. D'autres liens comme celui de la mémoire épisodique directement vers la mémoire perceptive est possible (dans le cas de reviviscence par exemple), ou encore un lien entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique (dans le cas de la sémantisation de souvenir par exemple).

Sans développer plus en détail ses principes, il est à noter que le modèle MNESIS est une bonne illustration du nombre de liens qu'il est nécessaire de prendre en compte lorsqu'on considère la variabilité des données et des formes de mémoire. Une fois encore, cela souligne le caractère intégré de la mémoire et des phénomènes cognitifs en général.

4. Modèles anatomo-fonctionnels : dissociations fonctionnelles au sein du LTI ?

Les modèles de la mémoire décrits dans la partie précédente tentent d'unifier les différentes formes de mémoire et leurs propriétés mises à jour par les données de la psychologie cognitive et de la neuropsychologie. Si des lésions cérébrales précises sont à l'origine des dissociations observées entre différents types de mémoire chez des patients, elles renseignent aussi sur l'implication des structures atteintes dans les formes de mémoire affectées. La convergence de tels résultats à travers différents patients est une des sources principales qui a permis de comprendre le rôle de différentes régions cérébrales dans la mémoire et ainsi de proposer des modèles anatomo-fonctionnels.

4.1. Modèle de Mishkin

Pour un modèle de l'amnésie humaine

L'étude du patient HM révéla le rôle critique du lobe temporal interne dans la mémoire déclarative. Dans les années 1970, afin d'aller plus loin dans la compréhension du rôle de ces structures, Mortimer Mishkin commença à en développer un modèle animal. Cette approche lui permit d'identifier un paradigme, le DNMS (Delayed Non-Matching to Sample) qui était échoué chez le singe après des lésions temporales internes (Gaffan, 1974 ; Mishkin & Delacour, 1975). En effectuant des lésions sélectives des différentes régions temporales internes, dans les années 1990 le cortex périrhinal fut repéré comme la structure la plus sensible à ce test, et des lésions de l'hippocampe ne montrant peu voire parfois pas de conséquence à la performance de tests de mémoire de reconnaissance d'items présentés une seule fois auparavant (Zola-Morgan et al., 1992, 1994 ; Meunier et al., 1993 ; Murray & Mishkin, 1996 ; pour revue, voir Barbeau et al., 2004 ; Meunier & Barbeau, 2013 ; voir aussi, p. 111).

Parallèlement, il devenait clair que le cortex parahippocampique montrait un rôle clé dans la mémoire de l'emplacement des items (Parkinson et al., 1988; Angeli et al., 1993).

Apport des données lésionnelles chez l'homme cérébro-lésé

Par la suite, ces conceptions du LTI ont pu être confirmées par différents travaux chez des patients cérébro-lésés. En particulier, les cas d'amnésie développementale des trois adolescents identifiés par Vargha-Kadhem et coll. (1997 ; voir chapitre précédent) ont pu être compris dans ce sens. En effet, ces patients, qui présentaient des lésions limitées à la formation hippocampique contractées pendant la petite enfance, souffraient d'une désorientation spatio-temporelle très importante, mais étaient tout à fait capables d'acquérir de nouvelles connaissances sémantiques. De plus, s'ils réussissaient aux tâches de reconnaissance d'item uniques (visuels, verbales, paire de mots ou visages), il leur était impossible d'effectuer correctement des tâches de reconnaissance de paires de stimuli présentés dans des modalités différentes, ou des tâches de mémoire de localisation des items. Les auteurs suggèrent alors que c'est la préservation du cortex périrhinal qui permet aux patients de pouvoir acquérir de nouvelles connaissances sémantiques et de réussir les tâches de mémoire de reconnaissance, de la même manière que le suggéraient les études de Mishkin auparavant.

Bases sur la contribution des deux voies visuelles

Mishkin, le premier, propose une organisation anatomo-fonctionnelle du LTI hiérarchique et modulaire (Mishkin et al., 1997). Il définit l'existence de trois systèmes : un système pour la mémoire contextualisée (i.e. autobiographique, épisodique) qui dépendrait de l'hippocampe, un système pour la mémoire décontextualisée (i.e. sémantique) qui dépendrait du cortex périrhinal et de ces structures adjacentes (i.e. pôle temporal médial et cortex entorhinal latéral) et un système pour le traitement de certaines informations de la mémoire spatiale, qui dépendrait du cortex parahippocampique, moins développé par Mishkin. Le système de la mémoire décontextualisée permettrait plus généralement la mémorisation de stimuli individuels (items uniques) traités indépendamment de leur contexte d'encodage et serait indépendant, en particulier du système de la mémoire contextualisée, à l'encodage comme à la récupération.

Cette organisation hiérarchique (comme le proposait déjà Tulving avec son modèle SPI) conduit à pouvoir faire des prédictions en terme de dissociations. Dans ce modèle, le système de mémoire contextualisée dépend des systèmes afférents. Ainsi une atteinte de celui-ci est possible sans atteinte des autres. En revanche, la double dissociation inverse serait impossible, une atteinte du système de la mémoire décontextualisée ou de celui de la mémoire spatiale

entraînant un dysfonctionnement du système de la mémoire contextualisée. Le syndrome amnésique observé chez certains patients est donc dû aux lésions de l'hippocampe et non des structures adjacentes.

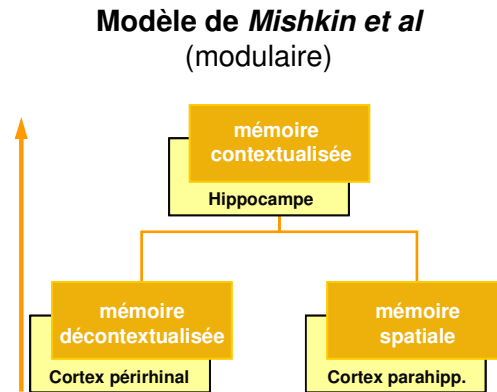


Figure 29. Représentations adaptées du modèle (modulaire) de Mishkin et coll.. Ce modèle se distingue par une conception modulaire du rôle des structures du LTI dans la mémoire déclarative ; le site d'une lésion dans ces régions et non la taille déterminera la nature du trouble conséquent (« site note size »).

Il est intéressant de noter que l'organisation hiérarchique de ces systèmes s'inscrit dans la prolongation de deux autres systèmes, eux-mêmes hiérarchiques, afférents aux systèmes de mémoire décontextualisée et de celui de mémoire spatiale : respectivement la *voie visuelle ventrale* (VVV) et la *voie visuelle dorsale* (VVD). En effet, Mishkin est connu pour avoir formalisé ces notions avec Leslie Underleiger (Mishkin et al., 1983). La voie visuelle ventrale, voie occipito-temporale inférieure, est essentiellement impliquée dans le traitement des objets (objet existants, visage, forme des mots, etc.). Elle serait responsable du traitement visuo-perceptif fin, de la discrimination, de la catégorisation et l'identification des objets. De nombreux cas de patients présentant des lésions dans cette voie ont été rapportés avec des agnosies ou prosopagnosies. La voie visuelle dorsale, voie occipito-pariétale, est essentiellement impliquée dans le traitement des informations spatiales, pour la perception du mouvement, pour la localisation, etc. (Mishkin et al., 1983). La VVV est afférente au cortex périrhinal, tandis que la VVD est afférente au cortex parahippocampique.

Ainsi, Mishkin, dans sa conception, distingue clairement deux grands systèmes afférents aux structures temporales internes, l'une impliquée dans le traitement de l'objet, l'autre dans le traitement de l'espace et du mouvement, l'hippocampe établissant le lien entre les deux.

Ce modèle, en partie parce qu'il permet de faire des prédictions fortes, a été le modèle le plus reconnu et fut validé par de nombreuses études. Depuis, si les conceptions ont pu évoluer, il reste à l'origine de la plupart des modèles récents.

Base de nombreux modèles plus récents

De nombreux modèles proposés plus récemment incluant de nouvelles données se fondent essentiellement sur le principe du modèle de Mishkin. Parmi ces modèles, on peut citer le modèle BIC (Eichenbaum, 2000 ; Eichenbaum et al., 2007), le modèle de Yonelinas (2002), le modèle de Davachi (2006), ou encore le modèle CRAFT (Montaldi & Mayes, 2010) (Figure 30).

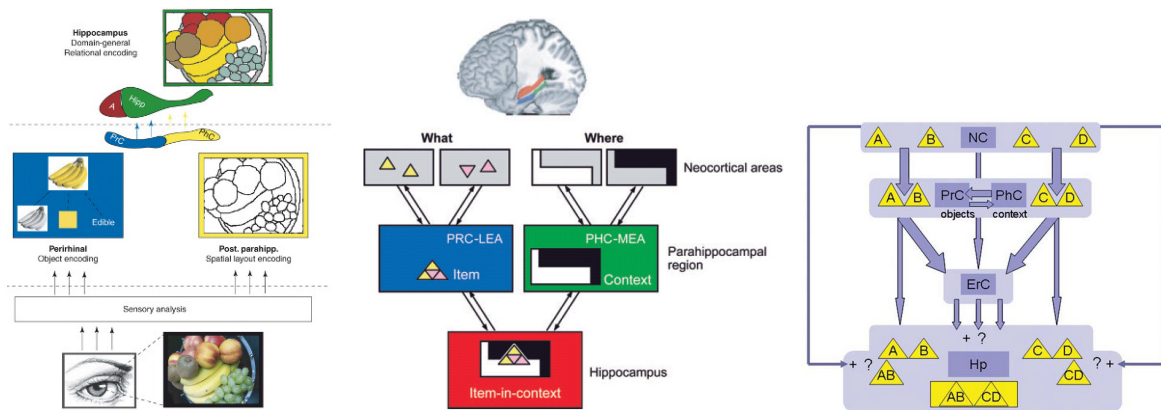


Figure 30. De gauche à droite : modèle de Davachi (2006), modèle BIC (Eichenbaum et al., 2007), modèle CRAFT (Montaldi & Mayes, 2010).

Le modèle de Mishkin et ses dérivés ont en commun de se situer dans une approche modulaire, dans laquelle chaque module (région ou ensemble de région) est un système fonctionnel qui a son rôle de façon indépendante dans le traitement général de l'information.

Si cette approche apparaît valide à nombreux égards, elle reste réductrice, et ne suffit pas à rendre compte de toutes les données. Ainsi, il est intéressant de constater que d'autres modèles ont pu être proposés, prenant des approches parfois radicalement différentes.

4.2. Conception unitaire du LTI de Squire

Le LTI est un tout : pas de dissociation anatomo-fonctionnelle possible

Contrastant avec les modèles modulaires, Larry Squire propose une vision unitaire du LTI (Squire et al., 1992, 2004). Le modèle de Squire se distingue par une conception unifiée du rôle des structures du LTI dans la mémoire déclarative. Dans cette vision, c'est la taille d'une lésion et non le site (*'size not site'*) qui caractérisera le trouble conséquent, trouble qui sera d'autant plus important que la lésion sera grande.

Si la vision modulaire de Mishkin a eu un grand succès dans la communauté scientifique concernée, il est difficile d'en dire autant pour la vision unitaire de Squire. Cependant, ce qui fait la force de ce modèle est la systématisme avec laquelle ces auteurs ont répondu et relativisé la déferlante des résultats interprétés en faveur de modèles modulaires, en s'appuyant toujours sur des données, afin de faire valoir leur point de vue. En effet, Squire et ses collaborateurs refusent de se laisser aller à un « découpage » de l'implication fonctionnelle du LTI sur les régions qui le constituent. Pour eux une seule région ne peut pas être responsable de systèmes tels que sont la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, ou la mémoire spatiale. Toutes ces régions fonctionnent ensemble pour assurer ces fonctions cognitives. Ainsi, la principale prédiction de ce modèle est qu'aucune dissociation anatomo-fonctionnelle au sein du LTI ne pourra être mise en évidence.

En parallèle aux données présentées précédemment corroborant les modèles modulaires, Squire et ses collaborateurs ont donc présenté une succession de données invalidant le modèle modulaire.

Modèle de Squire et al (unitaire)

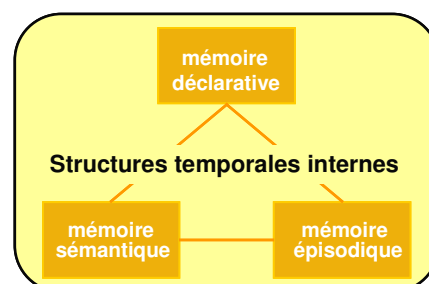


Figure 31. Représentations adaptées du modèle (unitaire) de Squire et coll.. Ce modèle se distingue par une conception unifiée du rôle des structures du LTI dans la mémoire déclarative ; c'est la taille d'une lésion dans ces régions et non le site qui déterminera l'importance du trouble conséquent (« size note site »). Il s'oppose ainsi au modèle de Mishkin et al. (voir plus haut)

Squire et ses collaborateurs vs. le reste du monde

A titre illustratif des réactions répétées de Squire, trois grandes dissociations anatomo-fonctionnelles conférant chacune un aspect particulier de la mémoire à l'hippocampe, ont été successivement relativisées par Squire.

La première est la dissociation MRappel/MReco. Depuis le milieu des années 80, des patients aux lésions hippocampiques ont montré une atteinte en mémoire de rappel, tout en conservant une mémoire de reconnaissance préservée (Hirst, 1986, 1988 ; Aggleton & Shaw, 1996 ; Mayes et al., 2002 (avec YR); Bastin et al., 2004 (avec MR) ; Turriziani et al., 2004 ; Aggleton et al., 2005 (avec KN) ; Barbeau et al., 2005 (avec FRG)). Pourtant, Squire et ses collaborateurs ont à l'inverse présenté différents patients qui à la suite de lésions hippocampiques, présentaient bien une atteinte de la MReco (Reed & Squire, 1997 ; Manns & Squire, 1999 ; Manns et al., 2003), et relativisent ainsi le rôle dichotomique de l'hippocampe pour le rappel uniquement (voir aussi Kopelman et al., 2007).

La deuxième dissociation oppose la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. Là encore, de nombreux patients à lésion isolée de l'hippocampe ont montré une atteinte en mémoire épisodique avec pourtant une préservation de la mémoire sémantique (Tulving et al., 1991 (avec KC) ; McKenna & Gerhand, 2002 (avec KN) ; Kitchener et al., 1998 (avec RS) ; Vargha-Kadhem et al., 1997 (avec les 3 adolescents)). Pourtant, là encore, Squire et ses collaborateurs mettent en cause le fait que ce soit si simple. Ils présentent en particulier 7 patients avec des lésions bilatérales limitées aux hippocampes qui présentent en plus de leur trouble en mémoire épisodique, des difficultés à apprendre de nouvelles connaissances et faits sémantiques contrastant avec une préservation des connaissances acquises plus de 7 ans avant l'apparition de la lésion (Manns et al., 2003 ; Bayley & Squire, 2005). Dès lors, ils insistent sur le fait que la mémoire épisodique et la mémoire sémantique ne décrivent pas des fonctions distinctes de l'hippocampe d'un côté et des cortex sous-hippocampiques d'autre part.

Enfin une troisième dissociation qui n'a pas encore été évoquée ici est la dissociation de la recollection et de la familiarité, deux processus sur lesquels reposerait la MReco. Ces processus constituent l'objet principal de ce travail de thèse, et des définitions plus exactes seront données dans le prochain chapitre, entièrement consacré à ces processus. Plusieurs patients à lésion isolée de l'hippocampe ont montré une préservation de la familiarité, alors que leur recollection était atteinte (Yonelinas et al., 2002 ; Turriziani et al., 2008). En revanche, les patients à lésion isolée de l'hippocampe de Squire et de ses collaborateurs, présentant des lésions bien contrôlées selon eux, montrent bien une atteinte en recollection,

mais montraient également une atteinte de la familiarité (Wais et al., 2006). Les auteurs proposent alors que l'hippocampe serait ainsi impliqué à la fois dans la recollection et dans la familiarité. Il propose que s'il existe une différenciation de l'hippocampe et des structures sous-hippocampiques, celle-ci aurait lieu selon une *notion de degré*. L'hippocampe serait responsable d'une mémoire forte et les structures sous-hippocampiques d'une mémoire faible (Squire et al., 2007 ; voir chapitre 2 pour une description détaillée de ce débat).

Au total, si la position de Squire et de ses collaborateurs a été très forte, et que la vérité est certainement à mi-chemin entre la vision modulaire et la vision unitaire, cette dualité a eu le mérite de susciter le débat, de générer une quantité considérable de données et de pousser en avant les qualités des études et des interprétations les accompagnant.

4.3. Théorie représentationnelle-hiérarchique

Murray, Bussey et Saksida font une proposition radicalement différente des modèles comme celui de Mishkin ou de Squire, pour qui les structures temporales internes et la mémoire déclarative forme un système anatomo-fonctionnel distinct et relativement indépendant d'autres systèmes (comme le système visuel). En effet, ils proposent que les structures temporales internes participent à la perception (Saksida & Bussey, 2010).

Son principe fondamental

La perception visuelle est connue pour être sous-tendue par deux voies, la *voie visuelle ventrale* (VVV) et la *voie visuelle dorsale* (VVD) (Mishkin et al., 1983). L'information visuelle capturée par la rétine est avant tout acheminée vers le cortex visuel primaire (V1) situé à l'extrémité postérieure du cerveau, après un relai au niveau du corps genouillé latéral (un noyau du thalamus). A partir de ce cortex primaire, l'information progresse vers les aires visuelles secondaires (V2) puis se sépare pour emprunter les deux voies ou succession d'aires cérébrales que sont la VVV et la VVD. La première se situe sur la face ventrale des lobes temporaux où elle rejoint les aires temporales inférieures, et correspond à la voie du traitement visuel de l'objet. La seconde située sur la face dorsale du lobe pariétale où elle rejoint les aires pariétales inférieures et correspond à la voie du traitement spatial de la scène visuelle. La progression de l'information a ainsi lieu des aires les plus postérieures aux aires les plus antérieures. De façon remarquable, il a de plus été montré que ces voies auraient pour

principe d'assembler peu à peu les traits bas-niveau de l'information visuelle pour en extraire de l'information plus abstraite (de la catégorie de l'objet pour la VVV, de l'orientation et de l'emplacement pour la VVD) à mesure que l'information progresse. On parle de traitement hiérarchique. Enfin, comme nous l'avons évoqué lors de la description de l'anatomie et de la connectivité du LTI, chacune de deux voies projettent sur le LTI, et plus particulièrement sur le cortex périrhinal en ce qui concerne la VVV et sur le cortex parahippocampique en ce qui concerne la VVD.

La proposition de la théorie de Murray, Bussey et Saksida est que le LTI lui-même est impliqué dans la perception visuelle et que la continuité qui existe dans chacune des voies visuelles se poursuit jusque dans le LTI. Ainsi, si les aires les plus antérieures de la VVV par exemple sont impliquées dans la représentation de l'objet la plus complexe, le LTI serait lui impliqué dans la représentation visuelle à un degré de complexité supplémentaire. De façon plus générale, à travers les deux voies visuelles et le LTI, les structures les plus postérieures seraient impliquées dans le traitement des représentations simples, les structures intermédiaires seraient impliquées dans le traitement des représentations plus élaborées et les structures les plus antérieures (le LTI) dans le traitement des représentations les plus complexes. Ainsi, dans cette vision la VVV, la VVD et le LTI forment un système à travers lequel le traitement de la représentation perceptuelle est effectué hiérarchiquement. Les auteurs parlent d'un *système représentationnel-hiérarchique*.

Plus précisément, et dans l'idée d'un prolongement des voies visuelles, les auteurs proposent que le fonctionnement général de ce système est de combiner progressivement les traits caractéristiques (ou '*features*' en anglais) des objets et des scènes au fur et à mesure que le traitement progresse dans la hiérarchie. Ce serait ainsi la conjonction de traits que traite ce système (Figure 32).

Pour résumer, le système représentationnel-hiérarchique s'organise en deux grandes voies hiérarchiques : une voie ventrale, impliquée dans le traitement des objets et des stimuli individuels en général, incluant en haut de la hiérarchie le cortex périrhinal ; et une voie dorsale, impliquée dans le traitement des scènes, incluant en haut de la hiérarchie l'hippocampe.

Conséquences directes

Cette théorie a plusieurs conséquences directes. En effet, de façon critique, cette théorie implique que c'est la nature de la représentation nécessaire à la tâche qui définit le niveau du système qui sera nécessaire pour l'effectuer.

Ainsi, si la tâche ne nécessite pas une représentation élaborée en termes de conjonction de traits, le LTI ne sera pas nécessairement recrutée, même si la tâche est mnésique. Par conséquent, pour la première fois, le rôle du LTI n'est pas essentiellement de nature mnésique, ni déclaratif, mais peut être impliqué pour des tâches de perception, de mémoire de travail, de mémoire implicite, etc. si le niveau de représentation le demande.

Enfin, selon cette théorie, le rôle du cortex périrhinal est de nature différente de celui de l'hippocampe, décrivant donc un LTI non unifié pour la mémoire déclarative (Murray & Wise, 2004) et est donc incompatible avec le modèle unitaire de Squire.

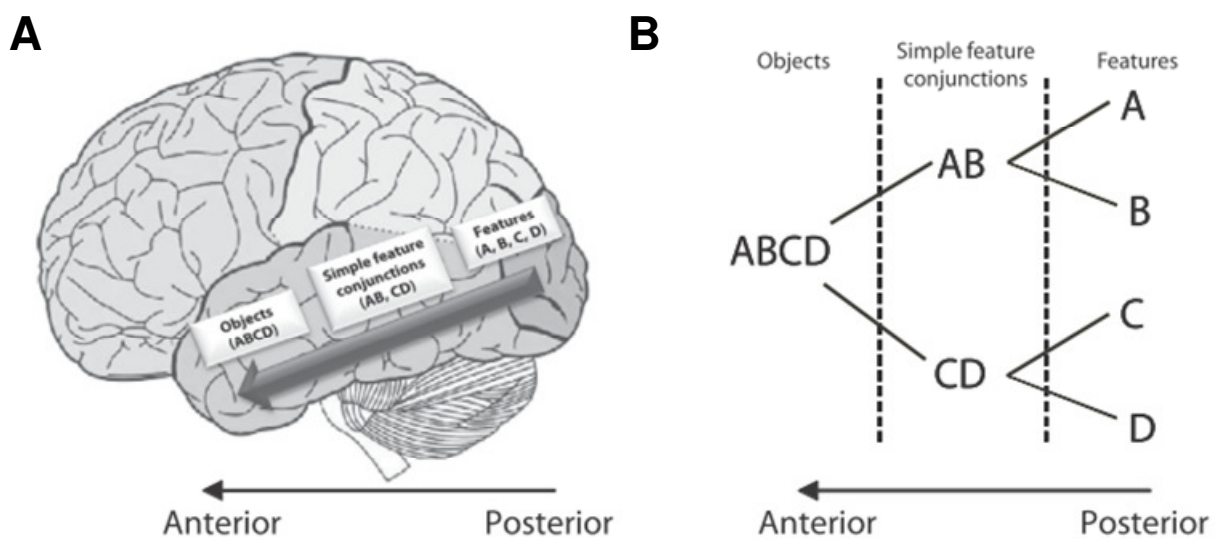


Figure 32. Principe de la théorie représentationnelle-hiérarchique (modifié et adapté de Barense et al., 2012). (A) Vue latérale du cortex cérébral humain montrant le schéma de la VVV selon la théorie représentationnelle-hiérarchique. Le cortex périrhinal est proposé se situer à l'extrémité de cette hiérarchie pour contenir les représentations complexes des objets. (B) Organisation schématique de la représentation visuelle de l'objet à travers la VVV selon la théorie représentationnelle-hiérarchique. A, B, C et D réfèrent à des traits caractéristiques simples de l'objet représenté dans les régions postérieures. Des conjonctions plus complexes de ces traits sont représentées dans les régions plus antérieures incluant le cortex périrhinal.

Données à la base de la théorie

D'abord proposée chez l'animal à la fin des années 90 (Murray & Bussey, 1999), la théorie représentationnelle-hiérarchique a progressivement été enrichie par la suite avec des travaux expérimentaux et computationnels (Cowel et al., 2006 ; Bussey & Saksida, 2007 ; Murray et al., 2007). C'est à la suite d'une série de travaux de l'équipe de Kim Graham (en collaboration avec Murray et Bussey) qu'elle a été proposée chez l'homme. En effet, ces derniers montraient, qu'une atteinte spécifique du cortex périrhinal s'accompagnait de déficits dans des tâches de comparaison de stimuli présentant de grand nombre de trait en commun. Par ailleurs, une atteinte de l'hippocampe au contraire paraissait engendrer des déficits lors de l'identification de la même scène présentée dans un autre angle (Hanulla & Ranganath, 2008 ; mais voir aussi Barense et al., 2005 ; Lee et al., 2005 ; Graham et al., 2006 ; O'Neil et al., 2009). L'utilisation des modèles de la maladie d'Alzheimer et de la démence sémantique ont permis de montrer les mêmes résultats (Lee et al., 2006, 2007). Ces résultats montraient pour la première de fois façon claire qu'une atteinte de structures du LTI, avait aussi des conséquences sur la perception visuelle.

D'autres résultats concordants ont été trouvés en faveur d'une représentation du cortex périrhinal cruciale pour la discrimination visuelle (Buckley & Gaffan, 1998 ; Bussey et al., 2002 ; Bussey & Saksida, 2002, 2005). Depuis, cette théorie a suscité de nombreuses études en IRM fonctionnel (IRMf) notamment, qui montrent comment le cortex périrhinal est impliqué dans l'intégration des multiples traits des objets à un niveau de représentation plus abstrait (Buckley & Gaffan, 2006 ; Murray et al., 2007 ; Devlin & Price, 2007 ; Lee et al., 2008 ; O'Neil et al., 2009 ; Barense et al., 2010 ; pour une revue thèse-antithèse voir Baxter, 2009 ; Suzuki, 2009). De façon intéressante, une de ces études par exemple montre que l'activation du cortex périrhinal est aussi importante dans une tâche de discrimination de visages 'morphés' (c'est-à-dire de visages obtenus en fusionnant deux visages avec différentes proportions), que dans une tâche de reconnaissance de ces visages préalablement présentés (O'Neil et al., 2009). En électrophysiologie, l'activation synchrone de toute la VVV à 240 ms, mais pas de l'hippocampe, et la synchronisation des cortex visuel du cortex périrhinal dans la bande de fréquence thêta dans le rappel (Barbeau et al., 2005 ; Barbeau et al., 2008) sont des résultats aussi cohérents avec cette théorie.

La théorie représentationnelle-hiérarchique offre une perspective nouvelle pour aborder l'organisation anatomo-fonctionnelle du LTI, en transcendant la vision modulaire et la vision

unitaire qui étaient centrées sur le LTI et le dissociait du reste du cerveau. En effet, au niveau conceptuel, le modèle représentationnel-hiérarchique reprend les notions de *continuité* et de *hiérarchie* sur lesquels insistaient respectivement Squire et Mishkin, et les étend à toutes les régions de toutes la VVV jusqu'au LTI inclus. De plus, il met l'accent sur le degré de complexité et la nature de la représentation et sort du paradigme de la mémoire déclarative comme rôle essentiel au LTI. Il est à noter qu'à ce titre, cette théorie peut être rapprochée d'autres modèles qui contestent aussi l'implication unique du LTI dans la mémoire à long-terme ou dans la mémoire consciente (ex : Henke, 2010).

4.4. Modèle de Ranganath & Ritchey

Récemment, Ranganath & Ritchey (2012) ont proposé un nouveau modèle basé principalement sur les données de connectivité fonctionnelle (Libby et al., 2008) et anatomique (Aggleton, 2012 ; Kondo et al., 2005).

Deux systèmes anatomo-fonctionnels

Ce modèle (ou '*framework*') est particulièrement intéressant car il en prend en compte les données de connectivité du LTI pas seulement avec les voies visuelles de traitement de l'information, mais aussi avec le reste du cerveau, tout en en proposant une formulation simple. Avant tout, ce modèle se base sur des récentes études de neuroimagerie au repos qui montrent que le cortex périrhinal et parahippocampique sont les centres respectifs de deux systèmes néocorticaux étendus : un *système temporal antérieur* (STA) et un *système médio-postérieur* (SMP) (voir ci-dessus, p. 59). Le STA inclut le cortex périrhinal, le cortex temporopolaire, le cortex orbitofrontal latéral, et l'amygdale (connectés par le faisceau unciné). Le système SMP inclut le cortex parahippocampique, le cortex rétrosplénial, les noyaux antérieurs thalamiques, les corps mamillaires, le pré- et le para-subiculum et les composants du réseau par défaut ('*default mode-network*' en anglais), qui comprennent le cortex cingulaire postérieure et le précuneus (connectés par le faisceau cingulaire).

Deux systèmes corticaux pour le comportement 'guidés-mémoire'

Ces deux systèmes supportent différents aspects de la cognition. Le STA montrerait une implication dans la mémoire de reconnaissance (et en particulier la familiarité), dans la mémoire associative, et dans la mémoire sémantique. Mais il serait aussi important pour la

perception des objets, l'association de traits des objets de différentes modalités et plus largement pour la formation des représentations multidimensionnelles de l'objet et pour les concepts en général. Le SMP montrerait lui un rôle clé dans la mémoire épisodique, la mémoire autobiographique, la simulation épisodique et la mémoire spatiale. Mais, non restreint à la mémoire, il permettrait aussi la perception des scènes, la navigation spatiale, et dans la cognition sociale, la théorie de l'esprit et les modèles de situations (graphe lexico-sémantique décrivant une situation donnée) en général. Aussi, ces différentes caractéristiques fonctionnelles conduisent les auteurs à proposer que plus généralement, le STA serait impliqué dans l'évaluation du sens des entités, et le SMP dans la construction de modèles de situation.

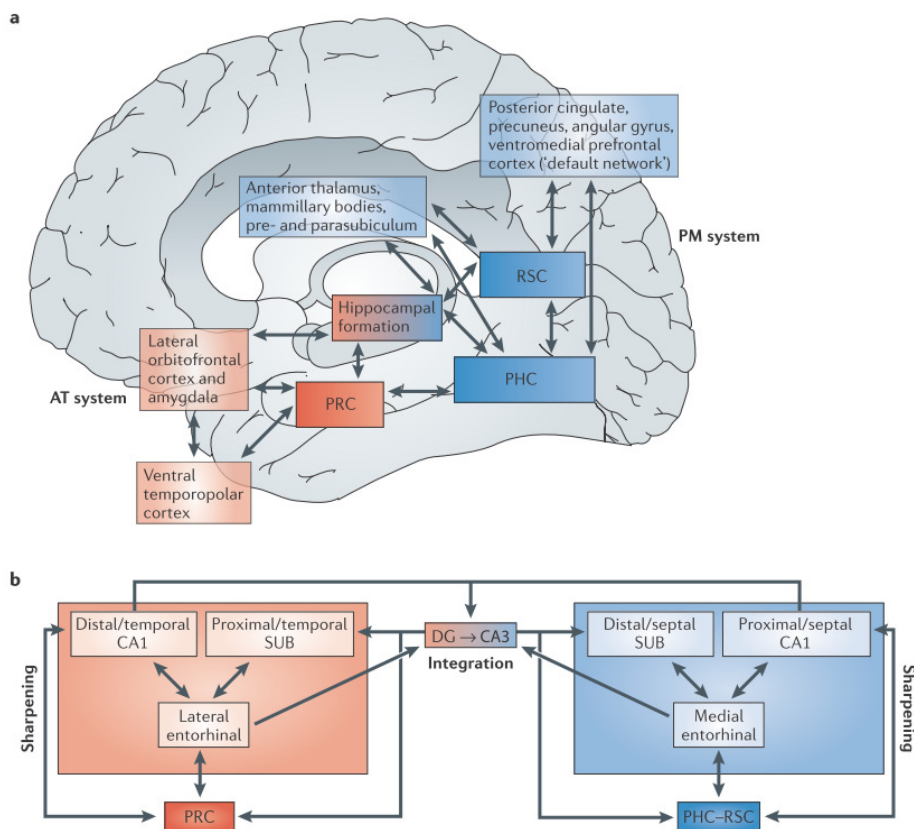


Figure 33. Extrait de Ranganath et al., 2012.

Rôle de l'hippocampe dans le STA et le SMP

L'hippocampe situé à l'interface de ces deux systèmes amène les auteurs à suggérer qu'il pourrait jouer un rôle selon deux modes distinct. Premièrement, pour chaque système, il serait impliqué dans un *affinage* ('*sharpening*' en anglais) de la représentation, assuré par l'interaction de l'aire centrale du système (cortex périrhinal ou parahippocampique) et de la

formation hippocampique (cortex entorhinal, champ hippocampique CA1 et subiculum) pour sa partie propre au système. Ainsi, au sein du STA, l'affinage des représentations d'une entité pourrait être assurée par des interactions entre le cortex périrhinal, la partie latérale du cortex entorhinal, le champ CA1 distal/temporal de l'hippocampe et le subiculum proximal/temporal. Au sein du SMP, l'affinage des représentations du contexte, pourrait être assurée par des interactions entre le cortex parahippocampique, la partie médiale du cortex entorhinal, le champ CA1 proximal/septal, et le subiculum. Le cortex rétrosplénial appartenant au SMP et ayant un rôle important dans ce modèle, serait lui aussi impliqué dans cette boucle d'affinage en interagissant avec la partie médiale du cortex entorhinal et en recevant ses entrées du subiculum distal/septal. Deuxièmement, l'hippocampe permettrait aussi l'*intégration* des représentations des entités et des contextes activés. Cette intégration dépendrait de la convergence des voies du cortex périrhinal et du cortex parahippocampique dans le gyrus denté (DG) et du champ CA3.

Pour éclairer leur modèle les auteurs proposent un exemple de la vie quotidienne impliquant différemment ces systèmes : une personne (ex : Manoj) marche dans la rue, rencontre une amie (ex : Maria), marche alors avec elle vers un café, et s'y installe pour discuter. Ainsi, selon leur modèle, le système STA relie les représentations d'une entrée spécifique (ex : une personne particulière), aux concepts sémantiques existants (ex : le nom de la personne 'Maria') et sa saillance associées (ex : le statut sociale d'amie de Maria). En revanche, le système PM fait correspondre les indices entrant à propos du contexte courant (ex : l'espace, le temps et les interactions sociales), aux modèles de la situation ou internes, qui résument les interactions parmi les entités et l'environnement pendant une expérience nouvelle.

Par exemple, les indices visuels comme les repères (ex : le 'théâtre Varsity') pourrait confirmer la position spatiale dans ce modèle, promouvant le comportement orienté-par-le-but (ex : entrer dans le café dont la porte est à côté).

Comparaison avec les autres modèles

Le modèle des deux systèmes corticaux STA et SMP, le plus récent parmi les modèles présentés dans cette partie, s'inscrit dans la lignée des modèles modulaires qui proposent que le cortex périrhinal et le cortex parahippocampique ont des contributions distinctes au traitement de l'objet et du contexte. Cependant, il est particulièrement novateur pour plusieurs raisons. La première est qu'il est un des premiers à caractériser plus globalement les réseaux

fonctionnels avec lesquels ils sont affiliés en incluant notamment les aires frontales et pariétales qui sont connues pour avoir un rôle dans la récupération. De plus, il suggère deux façons par lesquels la formation hippocampique pourrait moduler l'activité au sein des réseaux, avec un mécanisme d'*affinage* et un mécanisme d'*intégration* de la représentation de l'objet et du contexte. Ainsi, il propose de façon novatrice un mécanisme reliant les expériences nouvelles aux stocks de connaissances existant, par le mapping des items aux concepts dans le STA d'une part, et le mapping des contextes aux modèles de situation dans le SMP d'autre part.

En outre, s'il s'inspire des modèles qui mettent l'accent sur le rôle du cortex périrhinal et des autres régions du LTI dans la perception visuelle et les processus de la mémoire comme la théorie représentationnelle-hiérarchique, il ne voit pas le LTI comme la fin des voies visuelles ventrales et dorsales, mais préfère mettre l'accent sur le fait que ces cortex sont des composants cruciaux des systèmes qui contribuent au comportement de façon non liée à la modalité visuelle uniquement. Ainsi, et de façon clé, ce modèle ne limite pas ses deux systèmes – et donc le LTI – à la mémoire, mais prend en compte toutes les caractéristiques fonctionnelles qu'ils peuvent supporter, que ce soit dans les domaines de la mémoire, de la perception, des interactions sociales et du langage. Ainsi, en ne mettant plus l'accent sur l'organisation hiérarchique qui tient plus de la perception, ce modèle conçoit ses deux systèmes centrés sur le LTI mais étendue à l'ensemble du cerveau, comme parallèle et interagissant et propose pour chacun un rôle potentiel plus général et plus abstrait pour leur contribution au comportement.

Dans ce chapitre, nous avons pu aborder le LTI et la mémoire, cadre général de la thèse. D'un côté l'anatomie du LTI et sa connectivité ont été décrits, puis d'un autre côté les différents aspects de la mémoire au travers des grandes dissociations observées chez des patients cérébro-lésés et des modèles de la mémoire qui en ont découlée ont été présentés. Enfin, une sélection des principaux modèles anatomo-fonctionnels du LTI et de la mémoire ont été décrit.

Ce cadre constitue le contexte théorique dans lequel s'inscrit la mémoire de reconnaissance, objet principal de cette thèse. Le prochain chapitre a pour objectif de présenter cette mémoire en détail, afin de décrire le cadre théorique de son approche temporelle, approche principale de cette thèse.

Chapitre 3. La mémoire de reconnaissance

La maladie d'Alzheimer commence typiquement par des lésions sous-hippocampiques. Les régions sous-hippocampiques font partie intégrante du LTI qui est le siège de la mémoire déclarative, mais ont en particulier un rôle clé dans la mémoire de reconnaissance. Dans cette partie, nous allons voir que, si la nature précise des premières modifications cognitives de la maladie d'Alzheimer reste à ce jour mal comprise (voir « Chapitre 1. La maladie d'Alzheimer et son atteinte précoce », p. 25 et suivantes), c'est que la nature de la mémoire de reconnaissance elle-même est débattue. Cette partie a ainsi pour objectif de montrer comment, dans le contexte d'une interprétation anatomo-fonctionnelle débattue, l'approche temporelle peut permettre de mieux comprendre cette forme de mémoire.

Pour ce faire, il est avant tout nécessaire de bien comprendre la mémoire de reconnaissance, ainsi que les deux processus qui y contribuent: la familiarité et la recollection. Dans une première sous-partie, les modèles psychologiques, ainsi que les outils actuels permettant d'évaluer les processus de la mémoire de reconnaissance sont présentés à travers un article de synthèse écrit et publié pendant la thèse. Le débat qu'a suscité les tentatives d'intégrer ces processus dans les modèles anatomo-fonctionnels du LTI est ensuite présenté dans une deuxième partie. Les difficultés que rencontrent les auteurs pour s'accorder sur dans ce débat, joint à la dimension multiple de cette problématique appellent à la nécessité de nouvelles approches. La troisième sous-partie décrit l'approche temporelle, contribution méthodologique principale de cette thèse, avec une revue de la littérature de cette approche dans l'étude comportementale des processus de la mémoire de reconnaissance.

1. La mémoire de reconnaissance : un ou deux processus ?

La *mémoire de reconnaissance* est la capacité de juger qu'un item a déjà été rencontré précédemment. Elle correspond à un des deux grand processus qui caractérise la récupération en mémoire déclarative – l'autre étant le rappel. La mémoire de reconnaissance est à l'interface de la mémoire et de la perception. Plus précisément, elle permet, au cœur même de l'expérience de perception, de prendre en compte si oui ou non l'élément rencontré l'a déjà été précédemment. Elle est donc clé pour pouvoir intégrer les représentations du monde extérieur dans la perspective de son passé.

Une littérature abondante sur le sujet a montré que la mémoire de reconnaissance reposerait sur la contribution de deux processus, la familiarité, simple sentiment de reconnaissance, et la recollection, récupération de détails du contexte de l'encodage du stimulus. Ce deuxième processus, la recollection, est ainsi parfois rapproché d'une composante de rappel de la mémoire de reconnaissance. Cet aspect dual de la mémoire de reconnaissance est néanmoins une notion récente (une quarantaine d'année) et a connu un long débat qui continue encore aujourd'hui.

Différents modèles psychologiques ont été proposés opposant essentiellement les modèles postulant la mise en œuvre de deux processus ayant des propriétés différentes (la recollection et la familiarité), et ceux pour lesquels un seul processus continu suffit à modéliser les données observées. De nombreux paradigmes expérimentaux ont parallèlement été développés. L'objectif de l'article de synthèse suivant a été de présenter l'évaluation actuelle de la mémoire de reconnaissance, en décrivant les grandes étapes de ce débat, les différents paradigmes et les points positifs et négatifs à prendre en compte lors de leur utilisation dans l'évaluation des processus de la mémoire de reconnaissance de patients.

Suit :

Article de synthèse

“L'évaluation des processus de la mémoire de reconnaissance”

Besson et al., 2012b

Publié dans la *Revue de Neuropsychologie*

Article de synthèse

Rev Neuropsychol

2012 ; 4 (4) : 242-54

L'évaluation des processus de la mémoire de reconnaissance

The assessment of recognition memory processes

Gabriel Besson^{1,3}, Mathieu Ceccaldi^{2,3}, Emmanuel J. Barbeau¹

¹ Centre de recherche cerveau et cognition, université de Toulouse, CNRS CERCO UMR 5549, pavillon Baudot, CHU Purpan, BP 25202, 31052 Toulouse Cedex, France
<besson@cerco.ups-tlse.fr>

² AP-HM, CHU Timone, service de neurologie et neuropsychologie, Marseille, France

³ Institut de neurosciences des systèmes, Inserm UMR1106, Aix-Marseille Université, Faculté de médecine, 27, Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France

Pour citer cet article : Besson G, Ceccaldi M, Barbeau EJ. L'évaluation des processus de la mémoire de reconnaissance. *Rev Neuropsychol* 2012 ; 4 (4) : 242-54 doi:10.1684/nrp.2012.0238

Résumé

La mémoire de reconnaissance fait référence à la capacité de déterminer si un stimulus a déjà été rencontré précédemment. D'abord modélisée comme un simple processus de détection, il est rapidement apparu une divergence théorique entre certains modèles postulant la mise en œuvre de deux processus ayant des propriétés différentes, la familiarité et la recollection, et d'autres modèles reposant sur un processus unique continu. La modélisation de la mémoire de reconnaissance a suscité un long débat couvrant ces quarante dernières années. Dans ce cadre, de nombreux modèles ont été proposés et une grande variété d'approches expérimentales a été développée. Nous présentons ici les grandes étapes de ce débat. La théorie de détection du signal appliquée à la modélisation de la mémoire de reconnaissance, ainsi que les principaux modèles développés depuis, sont décrits. Nous proposons ensuite une revue des principaux paradigmes actuels et présentons leurs spécificités et limites. La démarche pour obtenir les estimations quantitatives des processus est expliquée clairement pour chaque paradigme et les formules et références nécessaires sont fournies. Enfin, les difficultés et limites de l'utilisation en clinique de ces paradigmes sont discutées. Ainsi sont mis à disposition du lecteur les repères et outils essentiels à l'évaluation approfondie de la mémoire de reconnaissance.

Mots clés : mémoire de reconnaissance • recollection • familiarité • paradigmes

Abstract

Recognition memory is the ability to judge whether a given stimulus has previously been encountered. Firstly modeled as a simple detection process, it rapidly became clear that it could rely on the contribution of two processes: familiarity and recollection. Some authors however consider that a model based on a unique process could be sufficient to account for most of the observed data. This theoretical opposition between one-process and dual-process models has fuelled a lengthy debate lasting over several decades: numerous models have been proposed, while a host of experimental approaches was developed. In this synthesis article, we summarize the theoretical and methodological background necessary to psychologists who would like to investigate recognition memory in their patients. In the first part, we present main models of recognition memory: the historical model based on the Signal Detection Theory (SDT), dual-process models (the Atkinson's model, and the Yonelinas' Dual-Process Signal Detection [DPSD] model) relying on the addition of a threshold process to model recollection, concurrent one-process models (Equal-Variance Signal Detection [EVSD] and Unequal-Variance Signal Detection [USVD] model), and the most recent Continuous Dual-Process (CDP) model. In the second part, we propose a review of the main experimental paradigms available today, presenting their specificities and limits. Classical paradigms (i.e., Yes/No and Delayed Matching to Sample paradigm) are briefly described. Emphasis is put on paradigms allowing estimations of familiarity and recollection: source memory tests, Process Dissociation Procedure (PDP), Remember-Know (RK) procedure, Receiver Operating Characteristic (ROC) paradigm and the Speed

Correspondance :
G. Besson

and Accuracy Boosting (SAB) procedure. How to compute familiarity and recollection is explained clearly for each paradigm, and formulas as well as references are reported. In the third part, limits and difficulties using these paradigms in patients are summarized, as well as related observations from our personal experiences.

Key words: recognition memory • recollection • familiarity • paradigms

La mémoire de reconnaissance correspond à notre capacité de juger si nous avons déjà été confrontés à un stimulus (visage, objet ou lieu) qui nous est présenté. Cette capacité cognitive fait l'objet depuis de nombreuses années d'un débat animé : repose-t-elle sur la contribution de deux processus, la familiarité et la recollection, ou sur un seul [1-4] ? Si aujourd'hui les auteurs s'accordent en général sur l'idée qu'il pourrait y avoir deux processus, de nombreuses questions demeurent, comme celle de leur modélisation ou de l'identification des structures cérébrales impliquées dans ces processus.

Ces questions apparaissent d'ordre théorique. Pourtant, elles n'en concernent pas moins le domaine clinique [5]. En effet, ce débat a généré une grande quantité de paradigmes différents [6]. Cette richesse a pu être perçue comme une complexité réservée aux initiés et on remarque ainsi que peu d'épreuves standard ont encore émergé en routine pour évaluer la familiarité et la recollection chez des patients présentant des troubles mnésiques. Le but de cet article de synthèse est de proposer une revue claire de ce débat, et de mettre à disposition des neuropsychologues cliniciens les repères théoriques et méthodologiques précis. Mieux caractériser les troubles des patients est en effet la priorité numéro un, mais découvrir de nouveaux tableaux cliniques pourrait aussi en retour s'avérer critique pour progresser sur la mémoire de reconnaissance.

■ La mémoire de reconnaissance : un ou deux processus ?

■ La mémoire de reconnaissance : un processus de détection

La reconnaissance et le rappel sont des processus de récupération d'informations en mémoire déclarative, qui inclue la mémoire des expériences vécues (mémoire épisodique) et la mémoire des connaissances sur le monde (mémoire sémantique). Si le rappel est la capacité de rapporter un contenu de la mémoire déclarative, la reconnaissance est un processus en relation avec un stimulus externe. En d'autres termes, le rappel nécessite d'accéder à un contenu mental (interne au sujet) tandis que la reconnaissance s'exprime au cœur même de l'expérience de la perception du monde extérieur. Elle est ainsi à l'interface des fonctions mnésiques et des fonctions perceptives. Pour l'étudier expérimentalement, les tâches qui ont été développées sont

classiquement composées de trois phases. Dans la première, la *phase d'encodage*, une liste d'items est présentée au participant. L'encodage peut être explicite (« mémorisez les stimuli suivants ») ou incident (les stimuli sont présentés sans que le sujet ne sache qu'une phase de reconnaissance suivra). Après un certain temps, constituant la deuxième phase, ou la *phase distractive*, a lieu la troisième phase dite la *phase de reconnaissance*. Les items encodés y sont présentés, mélangés à d'autres, et la tâche du participant est de les reconnaître. Dans un paradigme de type « oui/non », le participant doit effectuer pour chaque item un jugement de reconnaissance, en répondant si « oui » ou « non » il a vu cet item précédemment. La performance peut dès lors être mesurée comme le pourcentage de bonnes réponses (bonnes reconnaissances et rejets corrects) parmi le nombre de stimuli présentés. Dans un paradigme de type « choix-forcé » (ou Delayed Matching To Sample [DMS], voir plus bas), un item encodé est présenté à côté d'un nouvel item et le participant doit indiquer lequel il a vu précédemment (celui de gauche ou celui de droite ?). La performance dans ce cas est mesurée comme le nombre de bonnes réponses sur le nombre de réponses données.

Lors des premières études sur la mémoire de reconnaissance, les effets observés (e.g., doute pour certaines reconnaissances d'items, fausses alarmes, réponses en devinant...) ont amené les auteurs à s'intéresser à un paramètre particulier : le *degré de confiance* dans le jugement de reconnaissance [7]. Empruntant certains concepts aux théories du traitement du signal (Signal Detection Theory [SDT]), il a ainsi été proposé que chaque item soit perçu par un participant avec un certain *indice de familiarité* [7]. Cet indice se distribuerait au travers des items de façon continue : les valeurs maximales indiqueraient la certitude d'une perception de *familiarité*, les valeurs minimales refléteraient un degré similaire de confiance dans la perception d'une *nouveauté* ; les valeurs intermédiaires correspondraient à un jugement peu confiant, situant l'item perçu entre nouveauté et familiarité. Selon ce modèle, le participant se fixe implicitement un critère pour effectuer sa décision de reconnaissance. Si l'*indice de familiarité* qu'il perçoit pour un item dépasse une certaine valeur-seuil (ou *critère*), sa réponse sera plus probablement de type « oui, j'ai déjà vu cet item », sinon, elle sera plus probablement de type « non, je n'ai pas vu cet item » (*figure 1A*, SDT [7]). Chaque participant présente un critère spécifique pour une tâche donnée. Le participant est dit « conservateur » si un participant répond *moins* souvent « oui » que « non » : il faudra que l'item lui apparaisse très familier pour qu'il

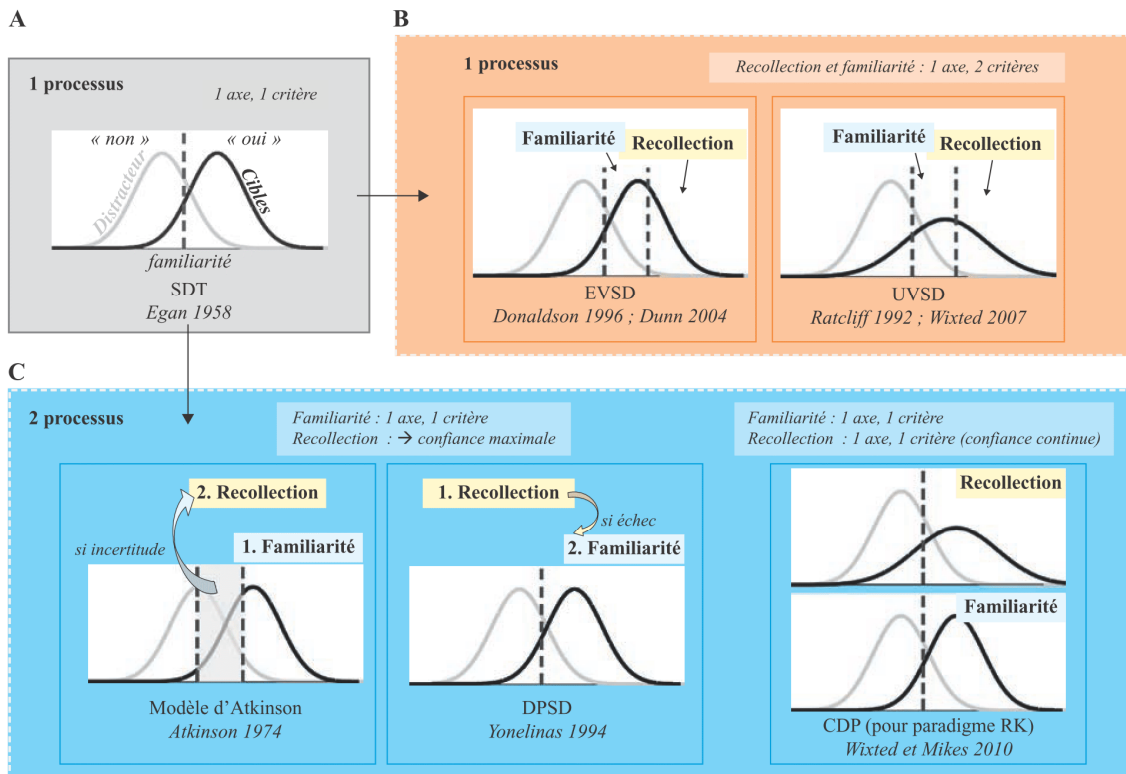


Figure 1. Principaux modèles de la mémoire de reconnaissance. **A)** Modèle de la mémoire de reconnaissance à un processus. Le modèle Signal Detection Theory (SDT) repose sur un processus donnant lieu à un *indice de familiarité* (axe des abscisses). La valeur de cet indice pour un item dépasse ou non un seuil (le critère du participant ; en pointillé) menant le participant à donner plus probablement une réponse respectivement « oui » ou « non ». La distribution des indices de familiarité des cibles et des distracteurs sont modélisés par deux gaussiennes de moyennes différentes mais de même variabilité. La confiance du participant aux réponses données est d'autant plus forte que l'*indice de familiarité* est éloigné de son critère. **B)** Modèles de la familiarité et de la recollection à un processus. Les modèles Equal-Variance Signal Detection (EVSD) et Unequal-Variance Signal Detection (UVSD) reposent sur le modèle SDT, mais ajoutent un deuxième seuil (ou critère). L'*indice de familiarité* pour un item est alors, soit à gauche du premier critère, soit entre les deux critères, soit à droite du deuxième critère, menant le participant à donner plus probablement une réponse respectivement « non », « oui » basée sur de la familiarité ou « oui » basée sur de la recollection. Dans le cas du modèle UVSD, la distribution des indices de familiarité des cibles est modélisée, contrairement aux modèles SDT et EVSD, avec une variabilité pouvant être plus grande que celle des distracteurs. **C)** Modèles de la familiarité et de la recollection à deux processus. Dans le modèle d'Atkinson, le processus de familiarité repose sur le modèle SDT, mais avec une « zone-seuil » plutôt qu'une valeur-seuil. Si l'*indice de familiarité* est dans cette zone-seuil (zone d'incertitude), le processus de recollection est enclenché. Si celui-ci aboutit, la confiance pour la réponse « oui » sera maximum, sinon une réponse « non » est donnée. Dans le modèle Dual-Process Signal Detection (DPSD), les deux processus ont lieu indépendamment. La recollection est un processus à seuil, elle a lieu ou pas. Si elle a lieu, la réponse donnée sera automatiquement « oui » avec confiance maximale, si elle n'a pas lieu, la réponse reposera sur le processus de familiarité basé sur le modèle SDT. Le modèle Continuous Detection Process (CDP) modélise chacun des processus de familiarité et de recollection dans le cadre du modèle SDT. La recollection, contrairement à la familiarité, peut néanmoins présenter une variabilité dans la distribution des cibles plus grande que celle des distracteurs. Mais, la différence essentielle de ce modèle avec le modèle DPSD est la modélisation de cet indice de recollection, qui permet une distribution continue des confiances possibles accompagnant les réponses basées sur de la recollection.

réponde « oui ». À l'inverse, le participant est dit « libéral » s'il répond *plus* souvent « oui » que « non » faisant ainsi *plus* d'erreurs positives que négatives : l'item n'aura pas besoin d'être très familier pour qu'il réponde « oui ».

En référence à la SDT, il a été proposé que les courbes de distribution de cet *indice de familiarité* pour les items anciens, d'une part, et pour les items nouveaux, d'autre part, soient modélisées par deux lois normales de même

variabilité, mais de moyennes différentes [7]. Dans ces conditions, un *indice de discriminabilité*, le d' , peut être calculé simplement comme la différence entre les moyennes de ces deux distributions. Exprimé en fonction des pourcentages des cibles correctement reconnues (Hits) et fausses alarmes (FA ; aires à droite du critère sous les courbes de distribution respectivement des cibles et des distracteurs), le d' s'écrit : $d' = z(pHit) - z(pFA)$ (z : fonction cumulative

normale centrée réduite). Un indice de biais de réponse, ou c , peut également être calculé. Exprimé comme la différence entre le critère du participant et le critère neutre (situé exactement entre les deux distributions), il s'écrit : $c = (z(pHit) + z(pFA))/2$, et sera ainsi positif si le participant est conservateur, négatif si celui-ci est libéral.

Cette modélisation a pour intérêt principal de fournir un score de performance (le d') qui, contrairement au pourcentage de réussite, est *indépendant du critère* du participant. Aussi ce modèle a-t-il connu un grand succès pour la mémoire de reconnaissance, mais, plus généralement, pour toutes les tâches basées sur une discrimination.

■ Une composante de rappel dans la mémoire de reconnaissance

Vers la fin des années soixante, il est apparu que les résultats observés ne pouvaient être imputés au seul processus de reconnaissance et il a été proposé qu'un *processus de rappel* « post-reconnaissance » interviendrait afin de vérifier le jugement de reconnaissance [8, 9]. En 1971, distinguant les effets de répétition et de taille de liste sur les temps de latences des réponses, l'équipe d'Atkinson propose un nouveau modèle de la mémoire de reconnaissance : selon ces auteurs, le jugement le plus précoce de reconnaissance serait basé sur une sensation subjective de familiarité s'avérant quelquefois insuffisante pour induire un choix et qui nécessiterait alors une recherche explicite en mémoire (*figure 1C*, modèle d'Atkinson [10]). Ainsi, un *processus de récupération* en mémoire (appelé ultérieurement *recollection*) est intégré au processus de la mémoire de reconnaissance.

Les deux processus ont dès lors fait l'objet de nombreuses tentatives de modélisation [10-14]. Si, à la fin des années quatre-vingt-dix, ces modèles ne s'accordent pas en tous points (e.g., processus indépendants, parallèles ?), ils admettent unanimement que la mémoire de reconnaissance repose sur la contribution des deux processus [6]. La *familiarité*, sentiment que l'item a déjà été rencontré précédemment, serait rapide et automatique. La *recollection*, processus de récupération de détails associés à l'encodage de l'item, serait à l'inverse contrôlée et plus lente.

Pour le modèle le plus populaire dans ce domaine, le modèle Dual-Process Signal Detection (DPSD ; *figure 1C* [15]), la recollection est décrite comme un processus à seuil qui intervient ou non, suivant une certaine probabilité. En cas de recollection, quel que soit l'indice de familiarité obtenu indépendamment par le processus de familiarité, la réponse du participant sera positive. Si aucune recollection n'a lieu, le processus de reconnaissance repose alors simplement sur le processus de familiarité, qui se modélise dans le cadre de la SDT. Si l'indice de familiarité dépasse le « seuil-critère » du participant, la réponse sera alors positive. Ainsi, si le modèle DPSD postule l'indépendance des deux processus, il est intéressant de remarquer que, dans le cas d'une recollection, ce modèle postule que le résultat de

la reconnaissance reposera uniquement sur cette recollection. Les calculs visant à quantifier la contribution respective de la familiarité et de la recollection dans beaucoup de paradigmes expérimentaux utilisés aujourd'hui, dans les études de neuro-imagerie et dans celles consacrées aux effets de lésions cérébrales, se basent sur ce modèle.

■ Un processus n'est-il pas suffisant ?

La nécessité d'une contribution des deux processus à la mémoire de reconnaissance a été contestée pendant longtemps. En effet, plusieurs auteurs ont discuté la *parcimonie* d'un tel modèle. Selon eux, la familiarité et la recollection, avant tout distinguées sur la base de l'expérience subjective rapportée à la reconnaissance, seraient en fait différenciables simplement en termes de « force » de la mémoire et ne constitueraient pas deux processus distincts [1, 16]. La mémoire de reconnaissance resterait modélisable dans le cadre de la SDT, en ajoutant un second critère, qui distinguerait les réponses basées simplement sur la familiarité, rapportées sans recollection (à force de mémoire faible), de celles rapportées avec recollection (à force de mémoire forte) (cf. le modèle Equal-Variance Signal Detection [EVSD] ; *figure 1B* [1, 16]). Une version améliorée a été proposée avec une variabilité plus grande pour les items anciens que celle pour les nouveaux items (modèle Unequal-Variance Signal Detection [UVSD] ; *figure 1B* [3, 17]).

Cependant, pour les défenseurs d'une vision à deux processus, les processus de familiarité et de recollection sont de *natures* différentes, la première *quantitative* (un degré de familiarité) quand la seconde serait *qualitative* (récupération de détails ou non) [6]. De plus, les modèles à un seul processus se heurtent au cas particulier d'une expérience courante du quotidien : le phénomène du « boucher dans le bus » (*butcher-in-the-bus phenomenon* [11]). Ce phénomène correspond à l'expérience de la reconnaissance manifeste d'un visage, accompagnée pourtant d'une incapacité à se rappeler qui est cette personne. Une telle reconnaissance se base ainsi sur un fort sentiment de familiarité (avec grande confiance), sans être accompagnée d'aucune recollection. Afin de prendre en compte ce phénomène et les arguments en faveur de la nature différente de la familiarité et de la recollection, Wixted et Mickes ont proposé un modèle, basé sur la SDT, mais à deux processus (modèle Continuous Dual-Process [CDP] ; *figure 1C*). Selon cette conception, chaque processus serait modélisable indépendamment par la SDT, y compris la recollection qui serait alors considérée comme un *processus continu* (contrairement à un processus à seuil comme dans le DPSD).

■ De nombreux paradigmes

De nombreux paradigmes ont été développés afin d'étudier les propriétés et les contributions respectives des

Article de synthèse

deux processus de familiarité et de recollection. Chaque méthode proposée, toujours basée sur le paradigme classique d'un choix binaire « oui/non » manipule ou interroge un aspect supplémentaire de la mémoire de reconnaissance.

Dans cette partie, nous présentons les principaux paradigmes classiques de mesure de la mémoire de reconnaissance, ainsi que ceux permettant d'estimer familiarité et recollection.

■ Mémoire de reconnaissance : paradigmes classiques

Le paradigme « oui/non » constitue la base de toutes les mesures de la mémoire de reconnaissance. Comme décrit dans la première partie, dans ce paradigme une série d'items est initialement présentée lors de la phase d'encodage, puis – après une éventuelle phase distractive –, ces items doivent être reconnus parmi d'autres lors de la phase de reconnaissance. Pour chaque item, les participants doivent répondre à la question – « cet item vous a-t-il été présenté précédemment ? » – en répondant par « oui » ou par « non ». De cette structure permettant d'obtenir une mesure standard de la mémoire de reconnaissance, de nombreux paramètres peuvent être manipulés, comme par exemple la quantité de stimuli présentés (jusqu'à plusieurs milliers), le *niveau de traitement à l'encodage* (profond ou superficiel), les caractéristiques des stimuli (valence émotionnelle, nature abstraite ou concrète, catégorie...), la durée de la phase distractive (jusqu'à plusieurs mois), ou encore les conditions de la tâche de reconnaissance elle-même (e.g., le délai laissé pour répondre).

Un autre paradigme classique a été introduit en s'inspirant de l'étude de la mémoire de reconnaissance chez l'animal : la *procédure d'appariement différé* ou DMS [18]. C'est sur ce paradigme par exemple qu'est fondé le Doors and People's Test [19] ou encore le DMS-48 employé dans l'étude du stade précoce de la maladie d'Alzheimer [20]. Dans ce type de paradigme, après une phase d'encodage classique, la phase de reconnaissance implique la présentation simultanée de deux ou de plusieurs stimuli, dont l'un a été présenté lors de la phase d'encodage, les autres étant « nouveaux ». La réponse à donner est dite en « choix forcé », c'est-à-dire que le participant doit nécessairement choisir l'un des items, même s'il n'est pas sûr de sa réponse. Historiquement, la *procédure de non-appariement différé* (Delayed Non-Matching To Sample [DNMS] [21]) a aussi été utilisée. À l'inverse du DMS, cette tâche de reconnaissance consiste à sélectionner le *nouvel* item. En effet, les primates non humains montrent une attirance naturelle vers les stimuli nouveaux. En faisant leur choix, ils témoignent ainsi indirectement de leur reconnaissance de l'item « ignoré ». La tâche est alors plus simple à faire apprendre et un nombre très important de données acquises dans des études en électrophysiologie et après lésions sélectives a ainsi pu être étudié chez le singe [2].

■ Évaluer familiarité et recollection dans la mémoire de reconnaissance

Dans les paradigmes classiques de reconnaissance d'items, tels que ceux présentés ci-dessus, la reconnaissance d'un item peut reposer sur un sentiment de familiarité pour cet item, ou sur une recollection du contexte de son encodage, ou encore sur une contribution combinée des deux processus. Les performances que ces paradigmes évaluent ne permettent pas de distinguer les rôles respectifs des processus de familiarité et de recollection. Afin d'évaluer ces processus, de nouveaux paradigmes ont dû être développés. L'objet de cette partie est de présenter les principaux paradigmes employés à ce jour.

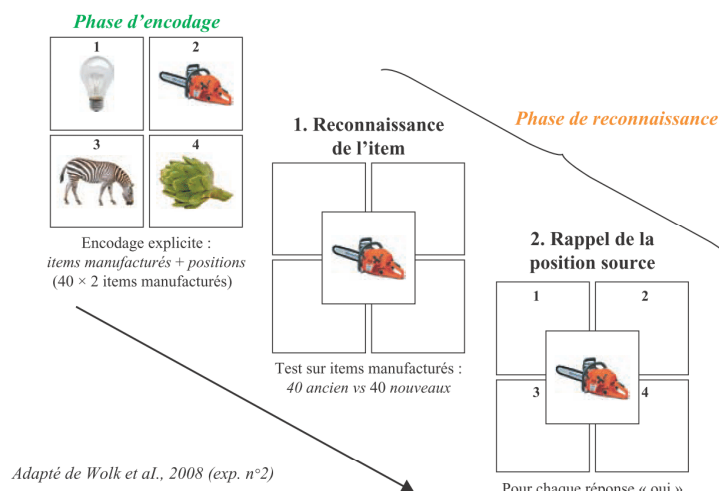
Paradigme de mémoire source

Une première approche pour évaluer la recollection consiste à mesurer, lors la reconnaissance d'un item, le rappel du contexte de son encodage. Le *paradigme de mémoire source* propose ainsi de contrôler lors de la phase d'encodage un ou plusieurs aspects du contexte associé à ces items et d'interroger les participants sur leur recollection de ce contexte lors de la phase de reconnaissance. Lors de la phase d'encodage, les stimuli sont présentés dans différents contextes (positions différentes des stimuli sur l'écran [22, 23], listes successives dans lesquelles les stimuli sont présentés, etc.). Lors de la phase de reconnaissance, pour chaque item présenté un par un, *deux réponses* sont demandées au participant. Après la première réponse classique de type « oui/non », si une réponse « oui » est donnée, le participant doit indiquer dans quel contexte cet item a été précédemment encodé (position dans le quadrant ; numéro de la liste ; etc.). À cette question, seule une réponse est correcte. La *figure 2* illustre un paradigme de mémoire source dans lequel, à la phase d'encodage, des images d'objets sont présentées en quadrant, avec pour tâche de mémoriser les objets manufacturés ainsi que leur position. Lors de la phase de reconnaissance, les objets manufacturés appris sont présentés un par un mélangés à d'autres. Pour chaque objet, une première question est d'indiquer si « oui » ou « non » l'objet a été présenté précédemment ; dans le cas d'une réponse « oui », une seconde est d'indiquer dans quel quadrant il l'avait été. Le calcul d'un pourcentage de *bonne recollection du contexte d'encodage* parmi les cibles correctement reconnues permet ainsi d'évaluer la capacité du participant à se rappeler du contexte dans lequel lui avait été présenté précédemment un item qu'il reconnaît.

Le paradigme de mémoire source permet ainsi d'évaluer la recollection, mais ne fournit pas de moyen d'évaluer la familiarité. Par ailleurs, il est à noter que la recollection ainsi évaluée concerne le contexte d'encodage, et non toute la recollection possible au moment de la reconnaissance (souvenirs, pensée associée, etc.). Enfin, il a été suggéré que la mémoire de source ne serait pas nécessairement une mesure pure de la recollection. En effet, un souvenir correct

Paradigme de mémoire source

Ex : item vs mémoire de la position source

**Paradigme PDP**

Ex. : stimuli visuel sur fond de couleur

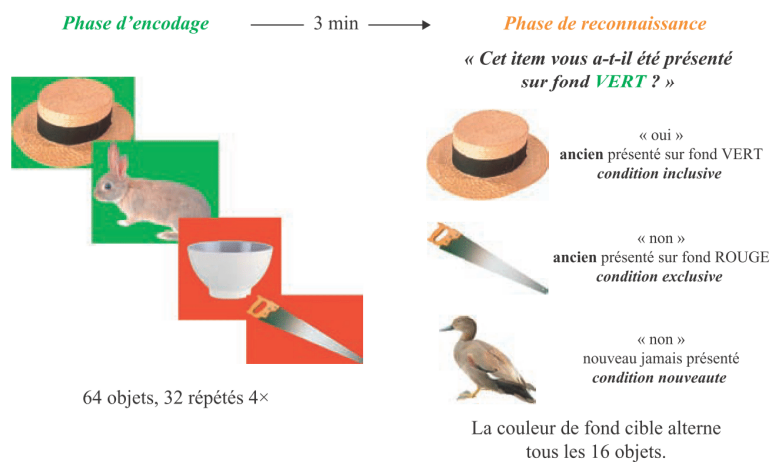


Figure 2. Illustration des paradigmes mémoire de source et Process Dissociation Procedure (PDP). **Paradigme de mémoire source** : illustration d'un paradigme de mémoire source de type position spatiale. La source à mémoriser est la position à l'encodage de l'objet dans le quadrant (voir texte). **Paradigme PDP** : illustration d'un paradigme PDP de type association objet-fond. L'association à mémoriser à l'objet et la couleur du fond sur lequel il est présenté à l'encodage (voir texte).

de la source associée à un item peut parfois relever d'un processus d'« unitisation » qui se rapporte à de la familiarité [24].

La procédure de dissociation des processus

Une seconde approche est celle de la procédure de dissociation des processus (Process Dissociation Procedure

[PDP]). La figure 2 illustre un paradigme PDP dans lequel, à la phase d'encodage, une moitié des images d'objets sont présentées sur fond vert, l'autre sur fond rouge, avec pour tâche de mémoriser les objets ainsi que leur fond (dans cette expérience, la moitié de ces objets sont de plus répétés quatre fois). Lors de la phase de reconnaissance, les objets appris sont présentés sans couleur de fond, un par un et mélangés à d'autres. La tâche du participant est de

Article de synthèse

répondre pour chacun « oui » si l'objet avait été présenté sur un fond vert (condition inclusive) ou « non » si l'item avait été présenté sur un fond différent (*i.e.*, sur un fond rouge) (condition exclusive) ou s'il n'avait pas été présenté (item nouveau). Tous les 16 objets, la couleur de fond cible alternait entre vert et rouge. Le principe de la PDP vise à contraster l'influence du processus de recollection consciente avec celle du jugement de familiarité *au sein de la même tâche* [12]. Lors de la phase d'encodage, les items sont présentés dans un contexte contrôlé (par exemple par paire ; une moitié dans une modalité [visuelle], l'autre dans une autre [verbale] ; une moitié associée à une certaine couleur de fond A, l'autre à une couleur de fond B, etc.). Lors de la phase de reconnaissance, la tâche du participant est de répondre si « oui » ou « non » les items sont présentés dans le même contexte qu'à l'encodage (même paire qu'à l'encodage, item présenté dans le contexte interrogée, etc.). Afin de contraster l'influence des deux processus, la PDP repose sur l'utilisation de deux types distincts de conditions.

Le premier type d'items correspond aux items encodés présentés dans leur bon contexte d'encodage et auxquels les participants doivent répondre « oui » : ils constituent la condition inclusive. Il est supposé que si ces items sont reconnus, ce doit être sur la base du processus de recollection ou sur la base du processus de familiarité. Les réponses aux items de cette condition sont contrastées aux items de la seconde condition, la condition exclusive, qui correspondent aux items encodés mais présentés dans un autre contexte que celui de leur encodage et auxquels les participants doivent répondre « non » (typiquement la paire réarrangée, autre modalité, autre association...). Lorsqu'une réponse « oui » – alors incorrecte – est donnée, il est supposé que le processus de familiarité a été utilisé, mais qu'il n'y a pas eu de recollection du contexte d'encodage. Par un calcul de probabilité, il est alors possible d'exprimer la probabilité de donner une réponse « oui » aux items de la condition inclusive, ainsi que la probabilité de donner une réponse « oui » aux items de la condition exclusive, en fonction de R (la probabilité d'utiliser de la recollection) et de F (celle d'utiliser de la familiarité) : formules [1.1] et [1.2] (équations 1). Enfin, des items *distracteurs* qui n'ont pas été encodés et auxquels les participants doivent répondre « non » sont mélangés aux deux autres types d'items.

Équations 1. Formulation des équations pour le calcul des indices de familiarité et recollection dans le paradigme PDP :

- condition inclusive : $p(\langle \text{oui} \rangle | \text{incl}) = R + (1 - R) \times F$ [1.1] ;
- condition exclusive : $p(\langle \text{oui} \rangle | \text{excl}) = (1 - R) \times F$ [1.2] ;
- indice de recollection : $R = p(\langle \text{oui} \rangle | \text{incl}) - p(\langle \text{oui} \rangle | \text{excl})$ [1.3] ;
- *indice de familiarité* : $F = p(\langle \text{oui} \rangle | \text{excl}) / (1 - R)$ [1.4] ;
- $F = \text{phi}(d'/2 - c)$ [1.5] (selon le DPSD)

Les équations [1.1] et [1.2] permettent alors d'exprimer la recollection R comme la différence entre la proportion d'items de la condition inclusive auxquels le participant a répondu « oui » (correct) et la proportion d'items de la condition exclusive auxquels le participant a aussi répondu « oui » (incorrect) [1.3]. On évalue la familiarité F comme la proportion d'items de la condition exclusive auxquels le participant a répondu « oui », normalisée par le pourcentage qui ne correspond pas à de la recollection [1.4]. Yonelinas [25] propose d'interpréter les valeurs de F et de R dans le cadre de son modèle DPSD ce qui l'amène en particulier à estimer plus spécifiquement l'*indice de familiarité*. Selon ce modèle, la familiarité est considérée comme un processus de la SDT, distribuant les cibles et les distracteurs sur un axe de *familiarité* en deux gaussiennes de même variance. Cela permet donc de discriminer un item comme familier avec une probabilité fonction du *d'* (l'écart entre ces deux gaussiennes) et du *c* (critère de réponse, voir première partie), d'où sa formulation [1.5], où *phi* est la fonction normale cumulée centrée réduite.

En remplaçant la formulation de F ainsi obtenue dans chacune des quatre équations de probabilité de répondre « oui » et « non » dans les conditions inclusive et exclusive, un système de quatre équations à quatre inconnues (R, *d'*, *c_{inc}* et *c_{exc}*, respectivement la probabilité d'utiliser la recollection, la familiarité sous forme de *d'*, le biais-critère dans les conditions inclusive et exclusive) est obtenue. Pour sa résolution, un algorithme d'estimation est nécessaire, réalisable par exemple à l'aide de la fonction « Solver... » d'Excel ou d'une implémentation en Pascal (exemples mis en ligne par Yonelinas sur son site [26]).

Le paradigme PDP, contrairement au paradigme de mémoire source, permet d'estimer un *indice de familiarité* et un indice de recollection. Cet indice de recollection, comme pour le paradigme de mémoire source, concerne le contexte de présentation de l'item uniquement, et non d'autres éléments du contexte d'encodage, comme le contexte interne.

Le paradigme RKG (remember, know, guess)

Proposé en 1985 par Tulving [13], le paradigme RKG repose sur le rapport subjectif du participant de son état de conscience lors de sa reconnaissance. En effet, Tulving conçoit principalement deux types d'état de conscience associés à la récupération en mémoire : la conscience auto-noétique et la conscience noétique. La première implique, dans le cadre de la reconnaissance, la reconnaissance de l'item accompagnée du souvenir d'éléments du contexte d'encodage (recollection). Cela correspond au « je me rappelle que ». Le sujet est soi-même impliqué dans ce rappel [27]. La seconde, quant à elle, correspond dans le cadre de la reconnaissance au sentiment de familiarité, au « je sais que ».

Se fondant sur ce principe, le paradigme RKG demande au participant de rapporter l'expérience subjective qui accompagne la reconnaissance d'un item, dans le but de relever toute éventuelle recollection. Lors de la phase de

reconnaissance, si le participant répond « oui » à un item, il lui est demandé d'indiquer par une réponse « R » (pour « Remember » en anglais) si sa reconnaissance a été accompagnée de la *recollection* d'un ou de plusieurs éléments associés au contexte d'encodage de cet item. Si aucun élément du contexte d'encodage (souvenir, pensée associée, etc.) n'a été récupéré, et qu'il *sait* donc qu'il a rencontré cet item sur la base d'un simple sentiment de familiarité, il lui est demandé de l'indiquer par une réponse « K » (pour « Know » en anglais) [13, 28]. Souvent, une réponse « G » (pour « Guess » en anglais) est ajoutée pour les réponses « oui » choisies en *devinant*, ou de façon incertaine, afin de ne pas compter parmi les réponses « K » des réponses sans réel sentiment de familiarité [29].

Les proportions de réponses « R » et « K » peuvent alors être calculées pour les cibles et pour les distracteurs, et reflètent respectivement les proportions d'items bien reconnus et accompagnés de recollection (pR_{cib}) et d'items bien reconnus mais sans recollection (pK_{cib}), ainsi que les proportions de fausses recollections (pR_{dis}) et de fausses reconnaissances (pK_{dis}). Classiquement, ces proportions peuvent alors être comparés entre, par exemple, un groupe de patients et une population témoin, ou entre différentes conditions manipulant certains paramètres, et permettent d'observer quel type de réponses peut être atteint. Toutefois, certains auteurs préfèrent aller plus loin, et estimer un *indice de recollection* R et un *indice de familiarité* F , à partir de ces proportions, afin d'obtenir des mesures reflétant directement les contributions respectives des processus de recollection et familiarité. L'*indice de recollection* R peut alors être estimé comme la proportion de réponses « R » correctement effectuées. Formellement, il est calculé à partir de la proportion de cibles auxquelles le participant a donné une réponse « R » (pR_{cib}), mais corrigée de la proportion de distracteurs auxquels il a donné une réponse « R » erronée (fausse recollection, pR_{dis}), et s'exprime par la formule indiquée en [2.1] [25]. La proportion de cibles auxquels les participants ont donné une réponse « K » (pK_{cib}) est égale à la probabilité d'utiliser la familiarité pour reconnaître une cible, sans utiliser sa recollection [2.2]. Ainsi, il peut être déduit la probabilité d'utiliser la familiarité – ou *indice de familiarité* F [2.3]. Selon le modèle DPSD, la familiarité est modélisée dans le cadre de la SDT. Ainsi, ce modèle va plus loin et propose comme *indice de familiarité* F l'indice de discriminabilité (ou d') des cibles parmi les distracteurs par les réponses « K » [2.5] [25].

Équations 2. Formulation des équations pour le calcul des indices de familiarité et recollection dans le paradigme RKG :

– indice de recollection :

$$R = (pR_{cib} - pR_{dis}) / (1 - pR_{dis}) \quad [2.1] ;$$

– réponses « K » et processus :

$$pK_{cib} = (1 - Rcib) \times Fcib \quad [2.2] ;$$

– *indice de familiarité* :

$$F = Fcib / (1 - Rcib) \quad [2.3] ;$$

– probabilité de familiarité (sur distracteurs) :

$$F_{dis} = pK_{dis} / (1 - R_{dis}) \quad [2.4] ;$$

– *indice de familiarité* (DPSD) :

$$F = d'F = z(F_{cib}) - z(F_{dis}) \quad [2.5].$$

En demandant aux participants d'effectuer un jugement sur leur propre expérience subjective de reconnaissance, le paradigme RKG approche les processus de recollection et de familiarité sous l'angle introspectif. Son principal intérêt est ainsi de pouvoir capturer tous les types de recollection, du contexte d'encodage extérieur aux souvenirs et autres pensées internes du participant. De plus, ce paradigme donne lui aussi une estimation d'un *indice de familiarité*. En revanche, la limite principale inhérente à ce paradigme est que la catégorisation des expériences de reconnaissance en R ou K repose essentiellement sur la bonne compréhension des consignes. En particulier, il est important de ne pas confondre les réponses « R » avec les réponses « K » obtenues avec une très forte confiance, mais sans récupération d'éléments du *contexte d'encodage* de l'item. Pour cette raison, il est fortement conseillé de demander aux participants d'énoncer les éléments récupérés de chacun de ses réponses « R », afin que l'expérimentateur puisse les évaluer et les noter. Enfin, une attention toute particulière est de plus demandée à l'expérimentateur afin qu'il distingue les « faux-amis » de la recollection. En effet, il arrive que certains patients soient tentés de justifier celle-ci en rappelant des associations d'idées ne correspondant pas à celles qu'ils ont pu avoir lors de la phase d'encodage.

Estimation à partir des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic)

Chaque jugement de reconnaissance, qu'il aboutisse à une réponse « oui » ou à une réponse « non », a lieu avec plus ou moins de certitude, ce qui correspond au *degré de confiance* [7] (voir première partie). Dans le *paradigme ROC*, le participant doit indiquer avec quel indice de confiance il reconnaît ou ne reconnaît pas les items présentés. Classiquement, pour cet indice de confiance il lui est proposé les valeurs de 1 à 3 pour les réponses « oui » et de 4 à 6 pour les réponses « non ». Les valeurs extrêmes 1 et 6 correspondent aux jugements effectués avec le plus de certitude, les valeurs centrales 3 et 4 correspondent aux jugements effectués de manière incertaine. Une telle répartition des réponses à travers ces valeurs permet d'obtenir pour les deux types d'items – cibles et distracteurs – une mesure des distributions des réponses sur l'axe de familiarité (modélisées dans le cadre de la SDT par deux gaussiennes de même variance). Une façon d'étudier ces deux courbes est de les représenter sous forme d'une seule et même courbe : la courbe ROC. Cette courbe ROC représente la distribution cumulée de la proportion de réponses aux cibles en fonction de la distribution cumulée de la proportion des réponses aux distracteurs, partant des réponses « oui » les plus confiantes jusqu'aux réponses « non » les plus confiantes. Elle se trace donc dans l'espace $(0 ; 100\%) \times (0 ; 100\%)$.

Article de synthèse

La courbe ROC se matérialise ainsi par six points, chaque point correspondant à l'inclusion supplémentaire du pourcentage de réponses données selon l'indice de confiance suivant. Le premier point a donc pour abscisse la proportion de distracteurs auxquels un indice « 1 » a été donné (il s'agit donc de fausses alarmes reconnues avec « certitude », dont le nombre est généralement faible chez le sujet sain) et pour ordonnée la proportion de cibles auxquels un indice « 1 » a été donné. Le deuxième a pour abscisse la proportion de distracteurs auxquels un indice compris entre « 1 » et « 2 » a été donné et pour ordonnée la proportion de cibles auxquels un indice compris entre « 1 » et « 2 » a été donné. Les six points sont ainsi tracés, et le sixième point a pour abscisse la proportion de distracteurs auxquels un indice compris entre « 1 » et « 6 » a été donné (c'est-à-dire 100 %) et pour ordonnée la proportion de cibles auxquels un indice compris entre « 1 » et « 6 » a été donné (c'est-à-dire 100 %), se situant donc dans l'angle supérieur droit de l'espace de la courbe ROC (figure 3). Comme repère, deux courbes critiques sont intéressantes à considérer : la première est la diagonale (0,0 ; 0,100) (c'est-à-dire reliant l'angle inférieur gauche à l'angle supérieur droit) qui correspond à la situation dans laquelle la répartition des cibles et des distracteurs sont confondues du point de vue des indices de confiance rapportés et à une valeur de d' donc nulle, c'est-à-dire qu'aucune discrimination entre les deux types d'items n'a été réalisée par le participant ; la seconde est la courbe ROC qui suivrait le segment (0,0 ; 0,100) puis le segment (0,100 ; 100,100) qui correspond à une distinction parfaite des cibles et des distracteurs du point de vue des indices de confiance rapportés. Cette courbe se produirait dans le cas d'une discrimination par-

faite des cibles et des distracteurs. En général, les courbes ROC se situent donc entre ces deux courbes.

La simple courbe ROC, qui décrit une distribution de confiance lors d'une tâche de discrimination de cibles et de distracteurs, ne permet en elle-même aucune estimation d'*indice de familiarité* et de recollection directement. Pour de telles estimations, il est nécessaire de disposer *d'a priori* sur la distribution de réponses basées sur de la familiarité ainsi que sur celle des réponses basées sur de la recollection. Le modèle DPSD fournit par exemple de tels *a priori* et permet une estimation de ces indices. Selon ce modèle, la recollection sera en particulier reflétée par la proportion de réponses de confiance maximale et sera représentée sur la courbe ROC par l'ordonnée à l'origine de la courbe ROC. L'aire existant entre la droite reliant ce premier point et la courbe ROC reflétera quant à elle l'*indice de familiarité* de ce modèle. Ainsi, à un *indice de familiarité* et de recollection donné va correspondre une unique courbe ROC théorique. Se basant sur ce principe, l'estimation de ces indices va consister à trouver ceux tels que la courbe ROC théorique correspondante s'adapte au mieux aux six points de la courbe ROC empirique du participant considéré. Comme illustration, la figure 3 montre les performances à une tâche de reconnaissance de mots d'une patiente, M^{me} G., présentant une atteinte bilatérale des noyaux antérieurs du thalamus [30]. M^{me} G. présente une courbe ROC bien plus proche de la diagonale que la courbe ROC moyenne des sujets témoins, reflétant l'atteinte marquée de sa performance à cette tâche. La courbe ROC estimée de M^{me} G. présentant une ordonnée à l'origine effondrée par rapport à celle des sujets témoins reflète le déficit en recollection qui caractérise le profil de cette patiente.

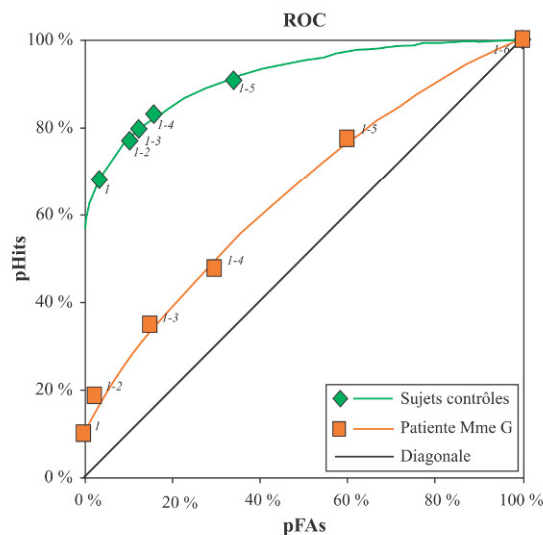


Figure 3. Illustration de courbes Receiver Operating Characteristic (ROC). Courbes ROC mesurées (points de couleur) et courbes ROC estimées selon le modèle Dual-Process Signal Detection (DPSD) (lignes de couleur) d'une patiente, M^{me} G. (orange), comparée aux résultats moyennés de sujets témoins appariés (vert), obtenue dans le cadre d'une tâche de reconnaissance de mots dans le paradigme ROC proposant des indices de confiance de 1 à 6 (voir texte).

Mesurer les processus de la mémoire de reconnaissance qui sous-tendent les réponses de reconnaissance les plus rapides

La mémoire de reconnaissance s'exprime dans le contexte de l'expérience perceptive et est induite par la présentation d'un stimulus. Elle se produit donc à une certaine vitesse au regard de l'apparition du stimulus. La vitesse de la mémoire de reconnaissance a fait l'objet de nombreuses études, qui sont les premières notamment à avoir montré qu'un second processus (nommé par la suite *recollection*) pourrait contribuer à la mémoire de reconnaissance [10]. Plusieurs paradigmes sont ainsi nés. Le paradigme classique de temps de réaction (TR) s'intéresse aux latences des réponses données dans le cadre du paradigme « oui/non », selon différentes conditions manipulant certains paramètres. Le paradigme SAT (de l'anglais Speed-Accuracy Trade-off) contraint le participant à répondre dès qu'apparaît un signal pouvant survenir à différents temps (*lags*) possibles après l'apparition du stimulus (e.g., 100, 140, 200, 300, 500, 1 000, et 2 000 ms [31], exp. 2). Le paradigme RDP (de l'anglais, Response Deadline Procedure), version simplifiée du paradigme SAT, ne présente plus qu'un ou deux *lags*, et conserve le même tout le long d'un même bloc.

Une approche originale s'intéresse à l'expérience subjective lors des réponses ultrarapides de la reconnaissance. Lors de la phase de reconnaissance, la procédure SAB (de l'anglais Speed and Accuracy Boosting procedure) impose aux participants d'utiliser leur stratégie la plus rapide, en les contraignant à répondre avant un temps limite très court (par exemple, avant 600 ms) et en leur indiquant la validité de leur réponse par un signal sonore positif ou négatif, à l'instant de leur réponse ou, le cas échéant, à l'instant de l'atteinte du temps limite [32]. Le paradigme de réponse est de type « Go/No-Go », c'est-à-dire que le participant répond positivement seulement (typiquement en relâchant le bouton d'un boîtier-réponse) ou ne répond pas. La procédure SAB permet d'obtenir une distribution continue des TR et ainsi de mesurer le TR minimum (TR_{min}) de la performance à la tâche de mémoire de reconnaissance.

En combinant cette procédure avec le paradigme RKG, il est alors possible d'interroger les participants sur l'expérience subjective qui leur a permis de déclencher leur réponse. Les auteurs, afin d'approcher au mieux les types d'expérience qui peuvent être rapportées dans des temps si rapide, ont modifié le questionnaire classique du paradigme RKG en distinguant six types de réponses (*figure 4*) :

- les réponses « R1 » pour la recollection de détails du contexte extérieur lors de l'encodage (e.g., bruit dans le couloir) ;
- les réponses « R2 » pour la recollection de détails du contexte d'encodage interne au participant (e.g., souvenir, pensée associée...) ;
- les réponses « F1 » pour la reconnaissance de l'item basée sur un détail intrinsèque (e.g., forme, couleur ou détail remarquable...) ;

- les réponses « F2 » pour la reconnaissance de l'item basée simplement sur un sentiment de familiarité ;
- les réponses « G », faites en devinant ;
- les réponses « FA » (Fausse Alarme), faites impulsivement sans aucune reconnaissance.

Il n'y a pas de consensus dans la littérature concernant l'attribution à la familiarité ou à la recollection des réponses de reconnaissance de l'item basées sur un détail intrinsèque (réponses de type « F1 »). Classiquement, la reconnaissance d'un détail est prise comme un indice de recollection [33]. Néanmoins, des études récentes suggèrent que les réponses de reconnaissance basées sur un détail intrinsèque activent des réseaux cérébraux très différents (et habituellement impliqués dans la familiarité) que les réponses basées sur des détails externes au stimulus (association d'idées, contexte, etc.) [34, 35]. Ces distinctions ont été traduites dans ce paradigme, par les différents types de réponses « F1 », « R1 » et « R2 ». Ce paradigme SAB-Remember-Know (RK) a permis de montrer qu'une limite inférieure incompressible de 370 ms apparaît quel que soit le type de stimuli visuels utilisés et que jusqu'à 420 ms, aucune réponse n'apparaît basée sur de la recollection.

Choisir des tests pour une évaluation en pratique clinique

En pratique clinique, le choix des bons tests est primordial. La passation de nombreux tests lors de l'étude d'un patient unique, ou de plusieurs dizaines de participants (patients et sujets témoins) dans le cas d'une étude de groupe, peut avoir un coût élevé pour les sujets ou le psychologue (temps, transport, disponibilité, etc.). Il est impossible de multiplier librement les acquisitions expérimentales (d'autant plus que se pose alors le problème des corrections pour comparaisons multiples) et le choix du bon paradigme en amont du test s'avère donc essentiel.

Un paradigme à privilégier est le paradigme RKG. Il permet de capturer tout type de recollection possible et fournit rapidement une mesure objective fiable des processus de recollection et de familiarité. Au-delà de l'aspect quantitatif de l'évaluation de ces processus, la passation de ce type de test est souvent riche d'enseignement pour le clinicien lorsque celui-ci demande au patient de justifier chaque réponse de type « R ». Par exemple, des patients présentant un trouble sévère de la recollection (lésions bihippocampiques ou thalamiques antérieures bilatérales) manifestent une grande pauvreté lors de la phase de justification. Cependant, ces tests nécessitent une compréhension parfaite des consignes permettant de distinguer les réponses de type « R » des réponses de type « K » (dépendant en partie du niveau socioculturel selon notre expérience) et reposent sur une certaine capacité introspective. Dans certains cas extrêmes, la difficulté d'un tel jugement introspectif pourra ainsi rendre ce paradigme inapproprié et donc déconseillé à l'étude des processus de la mémoire de reconnaissance.

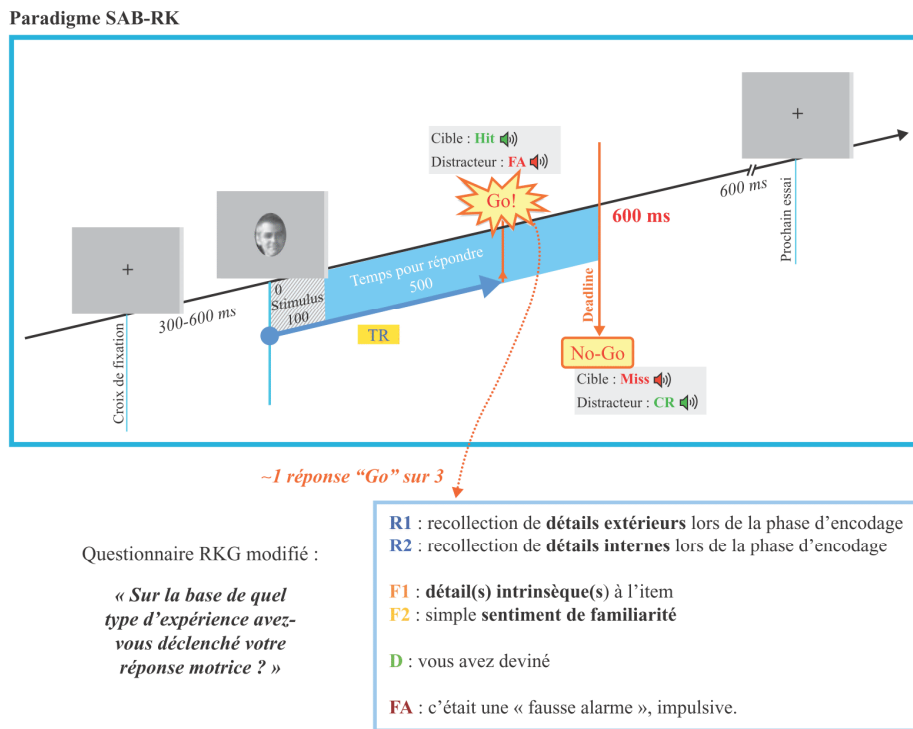


Figure 4. Illustration du paradigme Speed and Accuracy Boosting (SAB)-Remember-Know (RK). Dans la procédure SAB, le participant effectue une tâche de reconnaissance en paradigme « Go/No-Go », mais est en plus contraint de répondre avant un temps limite court (ici 600 ms) après l'apparition du stimulus, tandis qu'un signal sonore lui indique la validité de sa réponse à l'instant de sa réponse, ou, le cas échéant, à l'instant de l'atteinte du temps limite. Dans le paradigme SAB-RK, au moment de la réponse du participant, avec la probabilité d'une chance sur trois, apparaît un écran au lieu du signal sonore qui lui indique de rapporter l'expérience subjective qui lui a permis de donner sa réponse rapide de reconnaissance, en choisissant un des types de réponse proposée sur le questionnaire RKG modifié affiché sous la question.

Enfin, une autre limite de ce paradigme est que la présentation d'un item seul à l'encodage ne provoque pas toujours d'associations contextuelles, minimisant l'éventuelle recollection ultérieure.

Il existe des moyens pour augmenter la recollection dans les tâches RKG, en proposant par exemple à l'encodage de mémoriser des animaux présentés dans une scène. Ces scènes fournissent un support supplémentaire pour les libres associations. À la reconnaissance, les animaux sont présentés sans contexte. Les sujets témoins rapportent spontanément et fréquemment la scène dans laquelle l'animal a été présenté, même si aucune consigne explicite n'a été fournie à cet égard. Par ailleurs, une version avec un apprentissage implicite peut également être privilégiée. En effet, pour certains patients, l'idée même d'encoder autant d'informations constitue un facteur de stress pouvant aller jusqu'à les empêcher de faire la tâche. Demander à l'encodage de simplement dénommer l'item, mais sans mentionner la phase de reconnaissance ultérieure, peut par exemple permettre de dédramatiser la situation. C'est par exemple l'un des intérêts de l'utilisation du DMS-48.

Le paradigme ROC présente un meilleur compromis entre la possibilité de capturer tout type de recollection et la capacité introspective demandée. Pour le participant, ce paradigme est simple. Pourtant, au moins trois difficultés sont à considérer. Premièrement, les indices estimés peuvent dépendre du choix du modèle (DPSD : recollection à confiance max, CDP : recollection à confiance continue, etc.), pouvant donner lieu à des résultats contradictoires. Deuxièmement, ces modèles ont des *a priori* forts sur la distribution des points de la courbe ROC, et leur pertinence peut parfois être discutable. Une estimation fiable des courbes ROC – et donc des indices de recollection et de familiarité – suppose en effet une bonne répartition des points de cette courbe, et donc un bon emploi de l'échelle de confiance par les participants. Les participants persistent pourtant parfois à donner des réponses avec les mêmes indices de confiance, entraînant un rapprochement excessif des points dans la courbe ROC, compromettant la fiabilité de son estimation par le modèle choisi. La *figure 5* présente l'illustration d'une distribution atypique, et donc non exploitable, de points ROC d'un patient amnestique MCI.

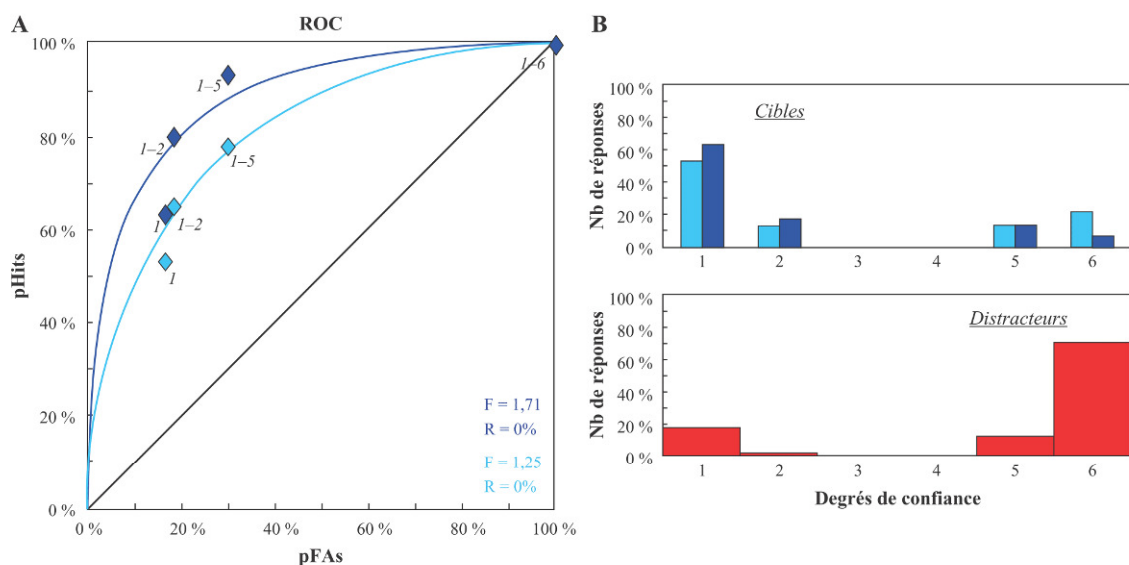


Figure 5. Illustration d'une distribution atypique de points Receiver Operating Characteristic (ROC) d'un patient amnésic-Mild Cognitive Impairment (aMCI) dans un paradigme de reconnaissance d'objets proposant des indices de confiance de 1 à 6. **A)** Points de la courbe ROC (diamants) et courbe estimée selon le modèle Dual-Process Signal Detection (DPSD) (trait continu). **B)** Histogrammes des proportions de réponses aux cibles et aux distracteurs en fonction des degrés de confiance. Deux conditions sont représentées ici : en bleu foncé, la condition « encodage profond », en bleu clair, la condition « encodage superficiel ». Deux limitations rendent discutables l'interprétation brute de l'estimation de la courbe ROC des patients. D'une part, seuls quatre points sont utiles (contre six selon ce paradigme), car aucune réponse n'a été donnée pour les degrés de confiance 3 et 4 par le patient. D'autre part, l'estimation de la courbe ROC par le modèle DPSD semble mal adaptée. Les points de la courbe ROC suggèrent en effet une distribution spécifique que le modèle DPSD ne parvient pas à modéliser correctement.

Notre expérience nous fait par exemple douter que de tels paradigmes soient adaptés à des patients présentant des troubles de la mémoire associés à des troubles de la méta-mémoire.

Le paradigme de mémoire source est une alternative intéressante pour sa simplicité, tant à la passation qu'à la mesure et à l'interprétation. En effet, l'interprétation est directement celle d'une performance en recollection plus ou moins au-dessus du hasard (hasard = 100 % divisé par le nombre de réponses de contextes possibles), à situer par rapport aux sujets témoins (par exemple à l'aide de calculs en z-score). Simple à manipuler, la mesure de recollection ne concerne néanmoins que la mémoire source contrôlée expérimentalement et non de tout type de recollection. De plus, elle ne permet pas d'obtenir de score de familiarité. Néanmoins, sa simplicité de mise en œuvre (et de développement expérimental !), en fait une tâche de choix.

Le paradigme PDP est peut-être le paradigme le plus simple pour le participant. Néanmoins, de la même manière que le paradigme de mémoire source, ce paradigme ne permet pas de distinguer les reconnaissances basées sur la recollection de celles basées sur un sentiment de familiarité pour une association « unitisée ». De plus, la recollection évaluée est, de nouveau, uniquement celle manipulée expé-

érimentalement. Enfin, l'indice de familiarité qu'il permet d'obtenir n'est pas une mesure directe.

Au total, et en l'absence à ce jour de test permettant d'évaluer la recollection et la familiarité ayant fait l'objet d'une validation et d'une diffusion appropriée, nous ne pouvons que recommander au psychologue souhaitant développer ses propres outils de prendre la précaution de normaliser ses tests auprès de plus de sujets témoins possibles avant l'utilisation du test avec les patients. C'est souvent lors de cette étape que de nombreux problèmes sont identifiés. Enfin, notre expérience nous permet de suggérer que la recollection en particulier, mais la familiarité également, sont des processus présentant une grande variabilité interindividuelle en population normale. Toutes les précautions expérimentales pour diminuer cette variabilité et éviter les effets plancher (et plus rarement plafond) sont bienvenues.

Conclusion

L'étude de la mémoire de reconnaissance est devenue princeps dans l'étude de la mémoire déclarative des patients présentant des troubles de la mémoire [5, 20, 36]. Beaucoup d'efforts ont été réalisés pour trouver un bon modèle

Article de synthèse

psychologique durant les 40 ans de recherche nous séparant de la première distinction des deux processus de cette mémoire de reconnaissance. Aujourd'hui, le modèle DPSD de Yonelinas [15] apparaît néanmoins le modèle le plus accepté et utilisé.

Ici, nous avons proposé une revue des principaux paradigmes disponibles actuellement pour évaluer la mémoire de reconnaissance et la contribution des processus de familiarité et de recollection. On retiendra que chacun apporte un angle particulier de mesure (e.g., mémoire de source : recollection du contexte contrôlé à l'encodage ; RKG : rapport subjectif ; ROC : indice de confiance ; SAB-RK : système rapide de reconnaissance), que certains sont susceptibles de fournir des estimations de la recollection seulement (e.g., mémoire de source) quand d'autres

permettent dans une même tâche d'estimer familiarité et recollection (e.g., PDP, RKG, ROC) et enfin que différents paradigmes permettent de mesurer différentes recollections (e.g., mémoire de source : contexte expérimental à l'encodage ; RKG : tout type de recollection consciente ; ROC : composante de reconnaissance menant à une confiance très forte sans FA).

Actuellement, de nombreuses questions restent irrésolues à propos des processus de familiarité et de recollection, et de nouvelles méthodologies et paradigmes demeurent encore à développer dans ce domaine. ■

Conflits d'intérêts

Aucun.

Références

1. Donaldson W. The role of decision processes in remembering and knowing. *Mem Cognit* 1996; 24 : 523-33.
2. Brown MW, Aggleton JP. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci* 2001; 2 : 61-2.
3. Wixted JT. Dual-process theory and signal-detection theory of recognition memory. *Psychol Rev* 2007; 114 : 152-76.
4. Wixted JT, Mickes L. A continuous dual-process model of remember/know judgments. *Psychol Rev* 2010; 117 : 1025-54.
5. Barbeau EJ, Pariente J, Felician O, Puel M. Visual recognition memory: a double anatomo-functional dissociation. *Hippocampus* 2011; 21 : 929-34.
6. Yonelinas AP. The nature of recollection and familiarity: a review of 30 years of research. *J Mem Lang* 2002; 46 : 441-517.
7. Egan JP. *Recognition memory and the operating characteristic*. Bloomington, IN: Indiana University Hearing and Communication Laboratory, 1958 (Tech. Note No. AFCRC-TN-58-51, AO-152650).
8. Kintsch W. Memory and decision aspects of recognition learning. *Psychol Rev* 1967; 74 : 496-504.
9. Mandler G, Pearlstone Z, Koopmans HS. Effects of organization and semantic similarity on recall and recognition. *J Verbal Learn Verbal Behav* 1969; 8 : 410-23.
10. Atkinson RC, Hermann DJ, Wescourt KT. Search processes in recognition memory. In : Solso RL, éd. *Theories in cognitive psychology: the Loyola symposium*. Hillsdale, N.J.: Erlbaum, 1974 (386 pp.).
11. Mandler G. Recognizing: the judgment of previous occurrence. *Psychol Rev* 1980; 87 : 252-71.
12. Jacoby LL. A process dissociation framework: separating automatic from intentional uses of memory. *J Mem Lang* 1991; 30 : 513-41.
13. Tulving E. Memory and consciousness. *Can Psychol* 1985; 26 : 1-12.
14. Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 1999; 22 : 425-44.
15. Yonelinas AP. Receiver-operating characteristics in recognition memory: evidence for a dual-process model. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1994; 20 : 1341-54.
16. Dunn JC. Remember-know: a matter of confidence. *Psychol Rev* 2004; 111 : 524-42.
17. Ratcliff R, Sheu CF, Gronlund SD. Testing global memory models using ROC curves. *Psychol Rev* 1992; 99 : 518-35.
18. Gaffan D. Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. *J Comp Physiol Psychol* 1974; 86 : 1100-9.
19. Baddeley AD, Emslie H, Nimmo-Smith I, Thames Valley Test Company. *Doors and people: a test of visual and verbal recall and recognition*. Manual. Bury St Edmunds : Thames Valley Test Company, 1994.
20. Barbeau EJ, Didic M, Tramon E, et al. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* 2004; 62 : 1317-22.
21. Mishkin M, Delacour J. An analysis of short-term visual memory in the monkey. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 1975; 1 : 326-34.
22. Dudas RB, Clague F, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR. Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005; 43 : 1266-76.
23. Wolk DA, Signoff ED, DeKosky ST. Recollection and familiarity in amnesic mild cognitive impairment: a global decline in recognition memory. *Neuropsychologia* 2008; 46 : 1965-78.
24. Diana RA, Yonelinas AP, Ranganath C. Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn Sci* 2007; 11 : 379-86 (erratum in: *Trends Cogn Sci* 2008; 12 (4) : 128).
25. Yonelinas AP, Kroll NE, Dobbins I, Lazzara M, Knight RT. Recollection and familiarity deficits in amnesia: convergence of remember-know, process dissociation, and receiver operating characteristic data. *Neuropsychology* 1998; 12 : 323-39.
26. Yonelinas AP. <http://psychology.ucdavis.edu/Labs/Yonelinas/PWT/index.cfm?Section=9> (website).
27. Lechevalier B. Conscience et mémoire : que veut dire noétique ? *Rev Neuropsychol* 2001; 11 : 367-80.
28. Rajaram S. Remembering and knowing: two means of access to the personal past. *Mem Cognit* 1993; 21 : 89-102.
29. Gardiner JM, Ramponi C, Richardson-Klavehn A. Experiences of remembering, knowing, and guessing. *Conscious Cogn* 1998; 7 : 1-26.
30. Tramon E, Gour N, Besson G, et al. Recollection and familiarity after bilateral lesions of the anterior thalamic nuclei (en préparation).
31. Hintzman DL, Caulton DA, Levitin DJ. Retrieval dynamics in recognition and list discrimination: further evidence of separate processes of familiarity and recall. *Mem Cognit* 1998; 26 : 449-62.
32. Besson G, Ceccaldi M, Didic M, Barbeau EJ. The speed of visual recognition memory. *Vis Cogn* 2012 (sous presse).
33. Norman KA, O'Reilly RC. Modeling hippocampal and neocortical contributions to recognition memory: a complementary-learning-systems approach. *Psychol Rev* 2003; 110 : 611-46.
34. Montaldi D, Spencer TJ, Roberts N, Mayes AR. The neural system that mediates familiarity memory. *Hippocampus* 2006; 16 : 504-20.
35. Peters J, Daum I, Gizewski E, Forsting M, Suchan B. Associations evoked during memory encoding recruit the context-network. *Hippocampus* 2009; 19 : 141-51.
36. Barbeau EJ, Ranjeva JP, Didic M, et al. Profile of memory impairment and gray matter loss in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2008; 46 : 1009-19.

PREMIERE PARTIE : ETAT DE L'ART

Parallèlement à la démarche de modélisation de la mémoire de reconnaissance au niveau psychologique, la question de son substrat cérébral a été soulevée. Là encore, cette recherche s'est illustrée par de nombreux débats, qui soulignent la difficulté de comprendre et de faire des hypothèses simples sur l'organisation anatomo-fonctionnelle de systèmes aussi imbriqués que sont la mémoire de reconnaissance au niveau cognitif, et le LTI au niveau cérébral. Les deux prochaines parties synthétisent l'évolution des considérations sur le substrat neuronal des processus de familiarité et de recollection au sein du LTI. L'accent est mis principalement sur les données lésionnelles, car ces données sont susceptibles de constituer un modèle de l'atteinte de la maladie d'Alzheimer.

La première présente les différents résultats obtenus (chez l'animal lésé, chez l'homme ayant subi des lésions pathologiques principalement) montrant le rôle privilégié du cortex périrhinal (et aussi de l'hippocampe) dans la mémoire de reconnaissance en général. La seconde, s'appuyant sur les nombreux résultats de la littérature, discute l'hypothèse selon laquelle la familiarité serait supportée par le cortex périrhinal et la recollection par l'hippocampe. En plus de fournir une vision d'ensemble précise de la connaissance actuelle du substrat neuronal des processus de la mémoire de reconnaissance, cette partie est un bon prétexte pour soulever tout du long les points spécifiques qui caractérisent la familiarité et la recollection.

2. Le cortex périrhinal, structure critique à la mémoire de reconnaissance

2.1. Données lésionnelles chez l'animal

Au début des années 50, le cas du patient HM révélait le rôle critique des régions circonscrites du LTI pour la mémoire déclarative. Le syndrome amnésique de ce patient était la conséquence évidente de son opération qui impliquait l'ablation de l'amygdale, de l'hippocampe, mais aussi des structures adjacentes (cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique). Pourtant, pour plusieurs raisons (Meunier & Barbeau, 2012) son syndrome amnésique fut d'abord attribué à l'hippocampe (Scoville & Milner, 1957 ; Penfield & Milner, 1958). En 1972, Mishkin, commença à développer un modèle animal de l'amnésie humaine chez le singe après lésions de l'hippocampe, mais ne parvient pas, en particulier, à répliquer l'atteinte mnésique de la mémoire de reconnaissance comme chez HM.

Afin de se rapprocher des conditions de mesures de la mémoire de reconnaissance d'HM, Mishkin et Delacour (1975) introduisent un nouveau paradigme le DNMS (Delayed Non-Matching to Sample, voir « La mémoire de reconnaissance : un ou deux processus ? », p.95), avec en particulier beaucoup de stimuli de façon à pouvoir les utiliser en « présentation unique », c'est-à-dire que chaque stimulus-cible est présentée une fois à l'encodage, puis une fois à la reconnaissance, parmi les stimuli-distracteurs, chacun présenté aussi une unique fois. Avec ce test, Mishkin réussit à montrer pour la première fois que des lésions de l'amygdale ou de l'hippocampe seuls produisent tout au mieux des troubles légers, tandis que la lésion de l'ensemble de ces régions aboutit à des déficits aussi sévères que ceux d'HM. Il faut attendre la fin des années 80 pour que Zola-Morgan et coll. proposent que l'atteinte au DNMS provienne des dommages corticaux inclus dans les larges lésions « amygdalo-hippocampiques ». Ils montrent en effet que des lésions des cortex périrhinal et parahippocampique suffisent à créer des déficits sévères au DNMS (Zola-Morgan et al., 1989a,b). En 1993, Meunier et coll. montrent que l'ablation des cortex rhinaux seulement est responsable d'effets aussi importants que les larges lésions « amygdalo-hippocampiques ». Aujourd'hui, il est assez clair que le cortex périrhinal est la structure clé de la mémoire de reconnaissance visuel chez l'animal.

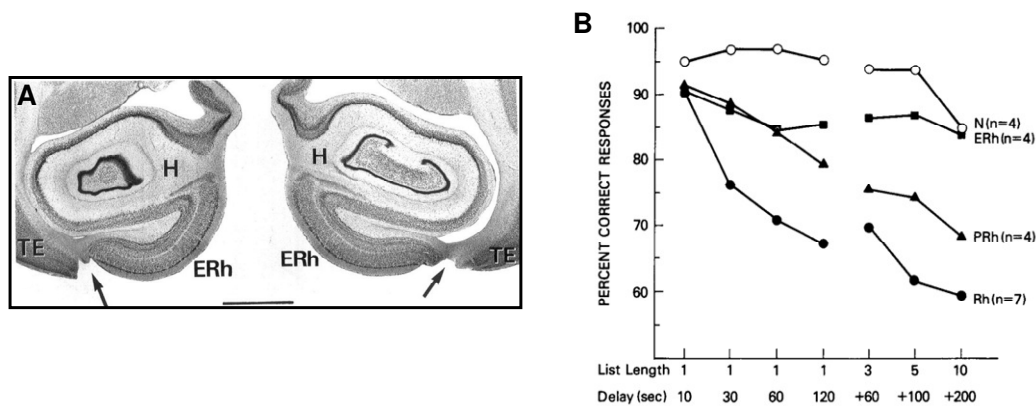


Figure 34. Extrait et modifié de Meunier et al., 1993. (A) Exemple de lésion du cortex périrhinal (PRh, indiqué par les flèches) chez un des singes macaques de l'étude. (B) La performance au DNMS, représentée en fonction du délai précédent la phase de reconnaissance, chute à mesure que le délai augmente, de façon drastique chez les singes montrant des lésions du cortex périrhinal, et encore plus si ces lésions incluent le cortex entorhinal. A noter que la longueur de la liste était différente pour les plus longs délais. ERh : Cortex entorhinal ; H : Hippocampe ; N : Singes contrôles sans lésion, Rh : Cortex rhinal (entorhinal et périrhinal).

➔ *Au premier stade transentorhinal de la maladie d'Alzheimer, les dégénérescences neurofibrillaires débutent dans le cortex entorhinal et le cortex périrhinal (voir « Evolution neurologique et neuropsychologique », p. 27). Ces données chez le singe représentent ainsi un modèle de l'atteinte de la maladie d'Alzheimer, et suggèrent que l'atteinte en mémoire de reconnaissance soit présente dès les stades les plus précoces de la maladie.*

Concernant l'hippocampe, les résultats restent encore débattus. En particulier chez le singe, des lésions de l'hippocampe ont montré une préservation au DNMS dans les premières 2 min seulement suivant l'encodage (Murray & Mishkin, 1998, incluant des lésions de l'amygdale), dans les 10 minutes (Zola et al., 2000, en testant 3 types de lésions) ou encore dans les 10 minutes suivant l'encodage, mais seulement si le singe n'était pas sorti de la salle d'expérimentation (Nemanic et al., 2004). Si le débat n'est pas clôt, il y a un consensus sur le fait qu'une atteinte au DNMS à la suite de lésions sélectives de l'hippocampe est légère et préserve la mémoire à court-terme dans cette tâche (jusqu'à 10 min). Des lésions du cortex périrhinal sont en revanche sévères pour la performance au DNMS, même après les plus courts délais et sans distraction (Meunier et al., 1993, 1996).

Un autre paradigme a été employé pour mesurer la sensibilité de la mémoire de reconnaissance aux lésions du LTI : le VPC ('Visual Paired-Comparison', en l'anglais, pour 'comparaison visuelle de paires'). Dans cette tâche, il s'agit de se familiariser avec une image

pendant 15 à 30 s (jusqu'à ce que le regard s'en désintéresse) en condition incidente. Après un court délai, la même image est présentée au côté d'une nouvelle. Spontanément, il y a une attraction vers la nouvelle image, chez le singe comme chez l'homme, avec une préférence à la nouveauté de 65-70%. Cet effet, plus faible que celui observé dans le DNMS (ce qui est attendu car la tâche est passive), est néanmoins fiable et a l'avantage, chez le singe, de ne nécessiter jusqu'à une certaine performance, ni récompense, ni entraînement.

La plus grande sensibilité du VPC aux lésions du LTI comparée au DNMS s'est confirmée notamment pour l'hippocampe. En effet, dans cette tâche, on observe après lésions hippocampiques une chute des performances dès 60s (Nemanic et al., 2004; 10s pour Zola et al., 2000), tandis qu'il faut attendre 10 min pour obtenir de mêmes effets avec le DNMS. Après lésion du cortex parahippocampique (TH/TF) et périrhinal, cette chute des performances a été observée respectivement dès 30s et 10s (Nemanic et al., 2004). Ainsi, si le VPC montre une plus grande sensibilité aux lésions de l'hippocampe, les deux principales tâches de mesure de la mémoire de reconnaissance chez le singe révèlent la même organisation dans la contribution des structures du LTI à la mémoire de reconnaissance. Le cortex périrhinal apparaît contribuer à l'encodage initial et à la rétention à court-terme du stimulus visuel, tandis que le cortex parahippocampique et l'hippocampe seraient nécessaires pour une rétention plus longue.

2.2. Données lésionnelles chez l'homme

Traditionnellement chez l'homme, il a été avancé que les patients amnésiques montrent en général une atteinte massive de la mémoire de rappel, avec, souvent, une préservation relative de la mémoire de reconnaissance. Hirst et coll. (1986, 1988) montrent par exemple, après avoir équilibré la performance des patients et des participants contrôles de deux façons différentes à un test de mémoire de reconnaissance, que les scores en rappel du groupes d'amnésiques sont disproportionnellement effondrés. Ces résultats ont été rapportés à de nombreuses occasions (Huppert & Piercy, 1976, 1978 ; Warrington & Weiskrantz, 1982 ; Yonelinas, et al., 1998 ; Giovanello & Verfaellie, 2001).

La dissociation mémoire de rappel/mémoire de reconnaissance a donc souvent été observée, mais ne concernait toujours des amnésies consécutives à des lésions du LTI. Les résultats chez le singe suggèrent que l'amnésie profonde d'HM inclue des troubles de la mémoire de reconnaissance parce que les cortex adjacents à l'hippocampe (cortex périrhinal et

parahippocampique) ont aussi été touchés lors de leur ablation. Chez l'homme, certaines lésions ne touchent que l'hippocampe (et préservent les cortex sous-hippocampiques adjacents). La plupart de ces cas sont rapportés à la suite de dommages hypoxiques des hippocampes et montrent une préservation de la mémoire de reconnaissance.

La méta-analyse de cas uniques d'Aggleton & Shaw (1996) montre par exemple une série de patients aux lésions de ce qu'ils appellent le *circuit hippocampique étendu* (incluant l'hippocampe, mais aussi le fornix les corps mamillaires, le tractus mamillo-thalamique et le thalamus antérieur). Ces patients présentaient des troubles de la mémoire de rappel visuel et verbale, mais, contrairement aux autres patients de l'étude, leur reconnaissance était seulement légèrement atteinte, voire intacte chez certains. Les trois adolescents rapportés par Vargha-Kadhem et al. (1997), qui présentaient des lésions limitées à la formation hippocampiques (contractées pendant la petite enfance), montraient aussi de sévères troubles de rappel épisodique (lieux, évènements passés, etc.), mais réussissaient aux tâches de mémoire de reconnaissance d'items uniques (mots, non-mots, visages familiers, ou non-familier, etc.). D'autres preuves ont été apportées par une étude plus détaillée du jeune patient Jon (Baddeley et al., 2001), avec notamment l'utilisation de la batterie du 'Doors and People Test'. De plus, de nombreux cas uniques d'autres patients avec des lésions d'origine hypoxique (Henke et al., 1999 ; Turriziani et al., 2004), ischémique (Mayes et al., 2002 ; Holdstock et al., 2002), d'empoisonnement au monoxyde de carbone (Bastin et al., 2004), de méningite (Aggleton et al., 2005) ou d'encéphalite herpétique (Barbeau et al., 2005) ont montré une atteinte sélective du rappel pour une mémoire de reconnaissance préservée.

Pourtant, les résultats de ces études ne font pas l'unanimité et des limitations méthodologiques sont évoquées. Certains auteurs (ex : Kopelman et al., 2007) soulignent que des effets 'planchers' dans les scores de rappel chez les patients présentant des larges lésions dans la méta-analyse d'Aggleton & Shaw (1996) pourraient mettre en doute leurs interprétations ; que les autres études présentent souvent des cas uniques (Mayes et al., 2002 ; Holdstock et al., 2002 ; Bastin et al., 2004 ; Aggleton et al., 2005 ; Barbeau et al., 2005), manquent de neuroimagerie détaillée (Yonelinas et al., 2002 et Turriziani et al., 2004) ou présentent des cas d'amnésie développementales dans lesquels des compensations non-contrôlés sont possibles.

Squire et son équipe, avec d'autres patients présentant des lésions isolées de l'hippocampe, pour la plupart aussi d'origine hypoxique, montrent une atteinte aussi importante en mémoire de reconnaissance qu'en mémoire de rappel. Ces auteurs rapportent ainsi que des lésions

pures de l'hippocampes peuvent impliquer des déficits à différents tests de mémoire de reconnaissance, comme au 'Recognition Memory Test' (en particulier si un délai est introduit), au 'Doors and People Test', à la composante de reconnaissance du 'Rey Auditory Verbal Learning Test', aux procédures oui/non ou en choix-forcé, etc. (cf La mémoire de reconnaissance : un ou deux processus ?, p.95) (Reed & Squire, 1997; Manns & Squire, 1999 ; Stark & Squire, 2003 ; Manns et al., 2003). D'autres auteurs indépendants reprennent la technique de Hirst et al (1986, 1988) en égalisant les performances aux tests de mémoire de reconnaissance avant de comparer les scores en rappel (afin notamment de s'affranchir des effets de plafond et/ou de plancher). Après n'avoir observé aucune disproportion dans le déficit en rappel chez des patients présentant divers lésions diencephaliques, temporales ou frontales (Kopelman & Stanhope, 1998), ces auteurs répliquent l'expérience notamment avec des patients présentant des lésions du LTI (N=2) et de l'hippocampe seulement (N=3) (Kopelman et al., 2007). Ainsi, ils montrent que les premiers sont plus affectés que les seconds aux tâches de rappel comme de reconnaissance, mais après égalisation des scores en reconnaissance (avec un temps de présentation à l'encodage de 5s pour les patients montrant des lésions du LTI et 10s pour des patients à lésion isolée de l'hippocampe) ne mettent en évidence aucune différence en rappel.

Le problème majeur pour ces études de patients à lésion isolée de l'hippocampe est qu'il est très difficile d'être certain que les cortex adjacents à l'hippocampe ne sont pas affectés. Or, le modèle animal prédit justement que ces cortex peuvent sous-tendre la mémoire de reconnaissance en l'absence d'hippocampe. Aussi, il est difficile de déterminer si les déficits de mémoire de reconnaissance chez les patients dont les lésions hippocampiques sont pensées pures ne sont pas en fait dus à des lésions non-identifiées des cortex sous-hippocampiques.

A cet égard, les cas de dissociations inverses sont très intéressants. Certains de ces cas ont été rapporté dans la littérature (ex : Delbecq-Derouesné et al., 1990), mais des lésions du gyrus sous-hippocampique préservant l'hippocampe sont très rares. Le cas de JMG en est un (Barbeau et al., 2011). Les lésions de ce patient affectaient la quasi-totalité de son lobe temporal gauche, et de façon bilatérale apparaissaient plus importante que celle d'HM, avec toutefois une préservation étonnante de l'hippocampe droit (Figure 35). Malgré la taille de ces lésions, JMG ne présente pas de syndrome amnésique, c'est-à-dire que sa mémoire de rappel est préservée. Cependant, ses performances en mémoire de reconnaissance visuelle sont effondrées (Barbeau et al., 2011 ; voir Rappel vs mémoire de reconnaissance, p.70). Ce cas représente donc la dissociation inverse du cas plus classique de lésions hippocampiques pures,

affectant le rappel, mais préservant la mémoire de reconnaissance (voir ci-dessus). La patiente FRG (Barbeau et al., 2005) a par exemple été opposée à JMG. En effet, cette patiente présente à gauche de larges lésions du LTI (similairement à JMG), et à droite des lésions focales de l'hippocampe, mais préservant les régions sous-hippocampiques (profil inverse de JMG ; Barbeau et al., 2011 ; Figure 35). FRG, montrant un déficit en rappel visuel, mais une préservation de sa mémoire de reconnaissance visuelle, constitue avec JMG un exemple de double-dissociation anatomo-fonctionnelle des rôles de l'hippocampe et des cortex sous-hippocampiques pour le rappel et la mémoire de reconnaissance respectivement.

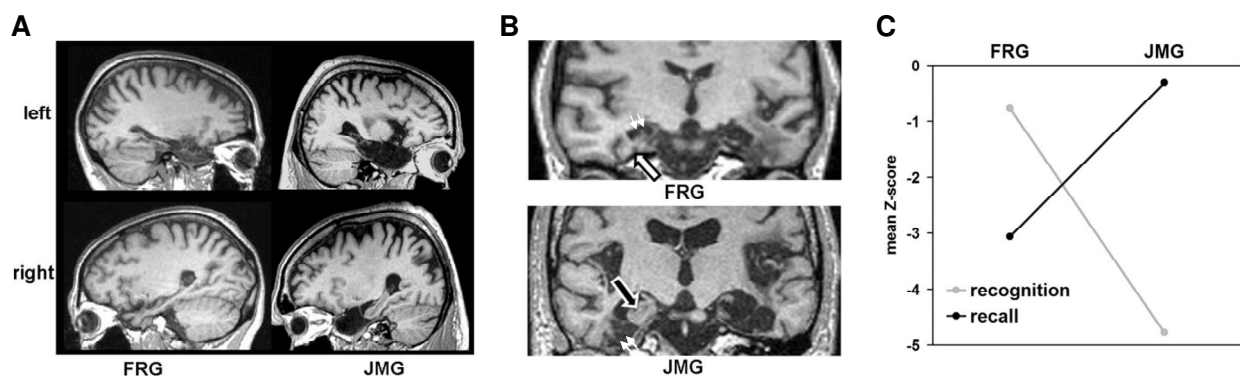


Figure 35. Illustration de la double-dissociation anatomo-fonctionnelle de FRG et JMG (extrait et modifié de Barbeau et al., 2011). (A) Les coupes sagittales des hémisphères gauche (en haut) de FRG et JMG montrent leurs larges lésions du LTI gauche (incluant hippocampe et cortex sous-hippocampique). Les coupes sagittales de leurs hémisphères droit (en bas) montrent la lésion hippocampique focale de FRG préservant son gyrus sous-parahippocampique, ainsi que la lésion complète du gyrus parahippocampiques de JMG, préservant son hippocampe droit. (B) Ces observations sont visibles aussi en coupes coronales. (C) Une double dissociation de ces patients en mémoire de reconnaissance et en rappel est mise en évidence (moyenne de z-scores obtenus sur plusieurs tests de mémoire de reconnaissance et de rappel).

Comme le suggèrent certains auteurs, la question de l'implication nécessaire de l'hippocampe à la mémoire de reconnaissance est liée à la question de savoir si l'hippocampe est impliqué dans les processus d'encodage et de récupération en mémoire déclarative en général ou s'il contribue de façon spécifique aux processus de mémoire contextuelle/associative/relationnelle qui caractérise le rappel et la recollection comme nous allons le voir. Au total, les données lésionnelles chez l'homme ont montré que des patients présentant des lésions hippocampiques focales pouvaient ne pas être effondrés en mémoire de reconnaissance, tandis que tous les patients montrant de larges lésions du LTI incluant les cortex sous-hippocampiques présentaient tous des troubles de la mémoire de reconnaissance et du rappel. Combinés à

données lésionnelles chez le singe, s'il n'est pas possible de conclure, il apparaît que l'hippocampe n'a probablement pas un rôle critique dans la mémoire de reconnaissance des items.

Notons qu'une autre modalité importante a contribué à fournir des éléments en faveur d'un rôle clé du cortex périrhinal dans la mémoire de reconnaissance. Il s'agit des données de neuroimagerie obtenues chez l'homme à l'aide de méthode comme l'IRMf ou le TEP. Toutefois, les données sur cette littérature ne seront pas rapportées ici. En effet, cette littérature volumineuse, et aux résultats parfois difficile à synthétiser, ne correspond pas à l'objet de la thèse.

3. La dissociation recollection-familiarité capture-t-elle la spécialisation fonctionnelle de l'hippocampe et du cortex périrhinal ?

La mémoire de reconnaissance reposant sur la contribution de la familiarité et de la recollection, qu'en est-il de son substrat neuronal au niveau de ces processus ? Le cortex périrhinal est apparu essentiel à la mémoire de reconnaissance, tandis que l'hippocampe est apparu essentiel au rappel. La mémoire de reconnaissance se produisant facilement sans recollection (voir phénomène du boucher dans le bus par exemple), et la recollection étant souvent comparée à une composante de rappel, il a logiquement été proposé que la familiarité serait supportée par le cortex périrhinal et la recollection par l'hippocampe (on parlera de 'mapping' de la familiarité et de la recollection sur le cortex périrhinal et l'hippocampe, de l'anglais 'cartographie').

Cette hypothèse du mapping des processus de la mémoire de reconnaissance a en effet été supportée par de nombreux résultats. L'équipe de Squire s'est en revanche opposée radicalement à cette hypothèse, et ont ainsi publié leurs propres contre-résultats à chaque argument avancé en faveur de l'hypothèse du mapping dans chaque modalité (patients cérébro-lésés, lésions chez l'animal, neuroimagerie, etc.). D'autre part, d'autres éléments en provenance de divers laboratoires ont aussi relativisé cette hypothèse, concernant par exemple les différences liées aux types du stimulus, ou encore aux limites des paradigmes employés. Cette partie propose de synthétiser ces arguments et contre-arguments.

3.1. Données lésionnelles chez l'homme

3.1.1. Arguments en faveur de l'hypothèse du mapping de la familiarité sur le cortex périrhinal et de la recollection sur l'hippocampe

Chez la plupart des patients atteints de lésion isolée de l'hippocampe, les résultats montrent une atteinte de la recollection, accompagnée d'une préservation de la familiarité (Baddeley et al., 2001 ; Yonelinas et al., 2002 ; Holdstock et al., 2002 ; Turriziani et al., 2008).

Par des mesures indirectes, il a d'abord été montré par exemple que les performances en reconnaissance évaluées chez YR (Mayes et al., 2002) par un test de reconnaissance de type oui/non étaient déficitaires alors qu'elles étaient préservées pour des tests de reconnaissance en choix-forcé de difficulté similaire (Holdstock et al., 2002). Les tests de reconnaissance de type oui/non étant plus susceptibles de reposer sur de la recollection, tandis que les tests de

reconnaissance en choix-forcé reposeraient plus sur la familiarité (Bastin & Van Der Linden, 2003), il a pu être suggéré que la recollection serait préservée et la familiarité atteinte chez ces patients à lésion isolée de l'hippocampe. Cette interprétation était de plus confirmée par un test de type RK évaluant plus directement ces processus (Holdstock et al., 2002). Une série de patients à lésion isolée de l'hippocampe ont aussi montré une atteinte plus forte pour la mémoire associative que pour la mémoire de reconnaissance des items uniques, interprété alors dans le sens d'une atteinte plus forte de la recollection (Turriziani et al., 2004).

En mesurant directement la familiarité et la recollection, à partir par exemple des procédures comme le paradigme RK, Yonelinas et coll. (2002) ont pu montrer sur un sous-groupe de cas hippocampiques une recollection atteinte, avec préservation de la familiarité. Notons toutefois que cette étude faisait preuve d'un manque de neuroimagerie détaillée. Concernant les 3 cas de Vargha-Khadem et al. (2007), un des adolescents, Jon, a pu être testé sur l'épreuve RK. Malheureusement, il ne semblait pas avoir le même concept typique de ce qu'on appelle se 'remémorer/rappeler', rendant problématique les tentatives de comparer les niveaux de réponses de type R et de type K. Enfin, d'autres études présentant des cas de patients à lésion isolée de l'hippocampe ont montré aussi une atteinte en recollection avec une préservation de la familiarité (Bastin et al., 2004 ; Aggleton et al., 2005 ; Turriziani et al., 2008 ; Bowles et al., 2010).

Un cas rare de dissociation inverse a été rapporté : il s'agit du cas NB. A la suite d'une épilepsie du lobe temporal pharmaco-résistante, causée par une masse dans l'amygdale gauche, cette patiente subit l'ablation chirurgicale de son l'amygdale gauche, touchant nettement le cortex périrhinal ainsi qu'une partie du cortex entorhinal gauche, mais préservant entièrement l'hippocampe (voir Figure 36). Évaluée à l'aide de matériel verbal par quatre expériences utilisant trois paradigmes différents d'estimation de la familiarité et de la recollection (RK, ROC et RDP), cette patiente a montré une atteinte de la familiarité avec une préservation de la recollection. Les auteurs rapportent de plus que ses déficits ne se manifestaient pas comme une absence phénoménologique de sentiment de familiarité, mais comme un trouble du processus de discrimination, avec une précision réduite observée dans le contexte d'une mémoire de reconnaissance globale normale. De façon intéressante, Bowles et coll. (2011) montrent dans une deuxième étude que l'hippocampe gauche de cette patiente s'active toujours pour les items nouveaux, signalant sa préservation fonctionnelle malgré l'atteinte de nombreuses de ses afférences provenant du cortex périrhinal gauche. De plus, des

analyses supplémentaires ont aussi montré une activité des tissus résiduels de cortex périrhinal ainsi que du cortex parahippocampique préservé.

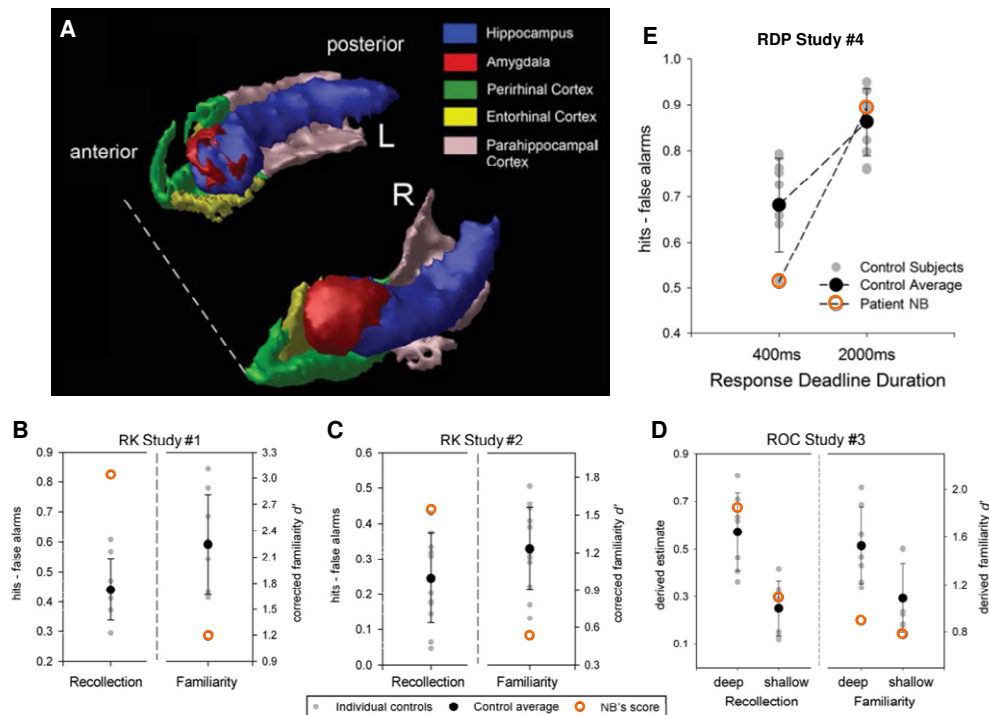


Figure 36. (A) Lésions de la patients NB (extrait et modifié de Bowles et al., 2011). Reconstruction 3D après segmentation manuelle des structures du LTI de la patiente (L : gauche ; R : droite). Il apparaît très nettement que le cortex périrhinal gauche de NB est atteint tandis que son hippocampe gauche (en bleu) est préservé. Les dommages de l'amygdale (en rouge) sont aussi visibles.

3.1.2. Eléments relativisant la validation d'un mapping simple

Les résultats obtenus chez les patients à lésion isolée de l'hippocampe et chez la patiente montrant des lésions sous-hippocampiques isolées apparaissent clairement en faveur de l'hypothèse d'un mapping des processus de recollection et de familiarité sur les régions du LTI. Cependant, d'autres résultats révélant certaines limitations méthodologiques et investiguant différents types d'information ont été mis en avant et relativisent cette hypothèse.

Résultats de l'équipe de Squire

Les travaux de l'équipe de Squire montrent chez cinq patients à lésion isolée de l'hippocampe, une atteinte de la recollection mais aussi – et dans une mesure comparable – de la familiarité. Ces cinq patients, bien que d'origine étiologiques diverses, souffrent d'une atteinte bilatérale des hippocampes (volume inférieur à 3 écart-types vis-à-vis de participants

appariés), avec une préservation des gyri parahippocampiques (volume compris entre les 2 écart-types vis-à-vis de participants appariés) (Gold & Squire, 2005). Lors d'une étude (Jeneson et al., 2010a), les cinq patients passent trois tâches de reconnaissance visuelle avec des leurres. La première (épreuve en choix-forcé présentant côte-à-côte un item appris et un leurre lui ressemblant) est considérée comme reposant plus sur une performance de familiarité. Les deux suivantes (une épreuve en choix-forcé présentant côte-à-côte un item appris ou un leurre lui ressemblant et autre item, et une épreuve de type oui/non mélangeant des item appris, des leurres ressemblant et d'autres items) sont considérées comme plus basées sur la recollection. Les cinq patients sont déficitaires sur ces trois tâches, suggérant une atteinte en familiarité comme en recollection (voir aussi Bayley et al., 2008).

Par la suite, avec trois études consécutives, l'équipe de Squire montre que ces patients présentent des troubles de familiarité. De plus, de façon intéressante, ils proposent le raisonnement selon lequel, si l'hippocampe est bien dédié à la recollection, et la recollection a priori utilisée préférentiellement à la familiarité, une atteinte de cette structure devrait affecter la recollection d'une part, mais aussi être responsable d'une augmentation de la familiarité, seule processus de reconnaissance alors disponible. En d'autres termes, les patients à lésion isolée de l'hippocampe devraient présenter plus souvent lors de leur de reconnaissance, un sentiment de familiarité fort, sans recollection, s'apparentant au phénomène du « boucher-dans-le-bus » (cf « La mémoire de reconnaissance : un ou deux processus ? », p. 95). Ainsi, Kirwan et coll. (2010), montrent à l'aide d'une tâche de mémoire de reconnaissance de mots (demandant d'indiquer la confiance en la réponse sur une échelle de 1 à 6), combinée à une tâche de mémoire de source (demandant aussi d'indiquer la confiance en la réponse sur une échelle de 1 à 6), que la familiarité n'est pas augmentée, mais bien diminuée. Ces résultats ne dépendent pas du modèle choisi (DPSD ou UVSD). Song et coll. (2011) montrent, à l'aide d'une tâche de mémoire de reconnaissance de mots (demandant d'indiquer la confiance en la réponse sur une échelle de 1 à 20), combinée à un paradigme RK, que les patients montrent moins de réponses K de haute-confiance que les participants contrôles, à l'inverse donc, selon eux, de l'hypothèse du mapping. Enfin, Dede et coll. (2013) montrent dans un paradigme ROC classique sur des mots que, quelque soit le modèle choisi (DPSD ou UVSD), les deux paramètres estimés sont autant affectés chez les patients à lésion isolée de l'hippocampe, répliquant ainsi leur résultat précédent.

Cependant, si la première série d'étude (Bayley et al., 2008 ; Jeneson et al., 2010a), suggérait une atteinte visuelle de la familiarité, il est à noter que les trois études suivantes utilisent du

matériel verbal (adjectifs et noms communs) et d'emploi fréquent. Un tel matériel est pourtant connu pour être difficilement reconnaissable sur la base de la familiarité (ex : Bird & Burgess, 2008, voir plus loin). En effet, contrairement aux stimuli visuels, ce type de matériel est par définition rencontré couramment dans la vie de tous les jours. Ainsi, il a été suggéré qu'il susciterait plus d'association libre favorisant la recollection subséquente, et qu'un simple sentiment de familiarité pourrait même être insuffisant pour reconnaître ce type de matériel, dans tous les cas familial. D'autre part, les mesures de familiarité utilisées dans ces études (et en général) estiment la discriminabilité du processus de familiarité (i.e. sa capacité de réussite) et non la fréquence de son emploi. Aussi utiliser du matériel verbal pourrait ne pas constituer la meilleure façon de montrer plus de phénomènes de boucher-dans-le-bus chez les patients à lésion isolée de l'hippocampe. Dans ces conditions, ces patients utilisent peut-être tout de même leur familiarité et de façon plus forte et systématique que des participants contrôles, mais sans parvenir à l'utiliser suffisamment efficacement, étant donnée le type de matériel utilisé. Enfin, une autre limite importante est que les auteurs utilisent toujours dans leurs études les mêmes cinq patients à lésion isolée de l'hippocampe.

Cette série d'études conduite de façon particulièrement originale et fine, relativise l'hypothèse du mapping simple de la recollection et de la familiarité sur l'hippocampe et le cortex périrhinal. Cependant, elle mériterait d'être répliquée sur d'autres patients à lésion isolée de l'hippocampe, mais aussi d'être reproduites sur d'autres types de matériel (comme les visages non-familiers, des items visuels et des scènes), avant de pouvoir conclure que l'hippocampe joue en général un rôle à la fois dans la recollection et dans la familiarité.

Familiarité et recollection pour le matériel verbal

Ces études qui suggèrent un rôle pour l'hippocampe dans la familiarité pour du matériel verbal ne sont en effet pas les seules. Au moins deux autres études de patients présentant des lésions hippocampiques bilatérales ont montré une atteinte en mémoire de reconnaissance pour du matériel verbal, tandis que sur des visages non-familiers les deux processus apparaissaient préservés (Cipolotti et al., 2006 – avec le patient VC ; Bird & Burgess 2008 – avec 11 patients montrant des lésions hippocampiques bilatérales). En particulier, l'étude de Cipolotti et coll. (2006) étudie la familiarité et la recollection du patient VC et montrent que les deux processus sont atteints pour la mémoire verbale, tandis que, et de façon remarquable, les deux processus sont préservés pour la mémoire des visages non-familiers.

D'autre part, une autre littérature neuropsychologique plus ancienne suggérait un effet de latéralité sur la spécialisation des fonctions des régions du LTI (pour revue voir Smith, 1989 ; Lee, Yip, & Jones-Gotman, 2002 ; Saling, 2009), avec les régions à gauche plus spécialement impliquées dans la mémoire verbale, et les régions à droite plus spécialement impliquées dans la mémoire des stimuli difficilement verbalisables.

Pour la recollection cet effet est apparu plus ambigu. Les preuves issues des études lésionnelles chez l'homme suggèrent en effet que les deux LTI gauche et droit pourraient être impliqués conjointement dans la recollection verbale (Peters et al., 2007 ; mais voir Bird et al., 2007 ; Peters et al., 2009 ; Bowles et al., 2010 ; Aly et al., 2010), des lésions de chaque hémisphère de façon unilatérale étant associés à des troubles similaires de la recollection verbale. Pour la familiarité en revanche, les déficits en mémoire verbale seraient bien plus clairement associés à des lésions du LTI de l'hémisphère gauche (Bowles et al., 2007 ; Peters et al., 2009 ; Aly et al., 2010).

Ainsi, alors que des lésions bilatérales de l'hippocampe atteindraient la recollection et la familiarité verbale, des lésions du cortex périrhinal gauche atteindrait spécifiquement la familiarité verbale seulement (Bowles et al., 2007). Si ces résultats viennent confirmer le rôle du cortex périrhinal dans la familiarité en général, il est important de noter que dans le cas particulier du matériel verbal, la familiarité et donc l'implication du cortex périrhinal apparaît insuffisant à soutenir la mémoire de reconnaissance.

Familiarité et recollection pour les visages

Relativisant encore l'hypothèse de la spécialisation fonctionnelle du LTI capturée par la dissociation recollection/familiarité, les résultats des études lésionnelles de la familiarité et de la recollection présentés ci-dessus pour le matériel verbal se sont montrés bien différents concernant les stimuli représentant des visages non-familiers. En effet, des lésions bilatérales de l'hippocampe n'affecterait pas la mémoire de reconnaissance pour ce type de stimuli (Bird & Burgess, 2008), ni concernant la familiarité, ni concernant la recollection (Cipolotti et al., 2006). Dans la même lignée, mais considérant l'effet de latéralité, des patients amnésiques (donc nettement déficitaires en recollection) aux lésions unilatérales concernant plutôt le LTI gauche ou plutôt le LTI droit, ont été rapportés montrer une préservation pour la familiarité pour les visages (Aly et al., 2010). D'autre part, l'étude de la patiente NB (qui présente des lésions spécifiques du cortex périrhinal et de l'amygdale, voir plus haut) a révélée sur les

visages une préservation de la familiarité et de la recollection pour ce type de stimuli (Martin et al., 2011).

Toutes ces études n'ont pas mis en évidence de troubles de mémoire de reconnaissance pour les visages non-familiers, et il n'est ainsi pas clair de savoir si pour certains types de matériel comme les visages, les structures du LTI ne sont pas indispensables pour la MdR.

Plus de données lésionnelles du LTI sont donc encore requises à ce jour, comme par exemple le cas de lésions focales du cortex périrhinal droit, profil encore jamais rapporté jusqu'ici. En effet, au vu des résultats actuels, il est tout à fait probable que cette structure soit spécifiquement nécessaire à la mémoire de reconnaissance des visages.

Le cas des visages pourrait être étendu aux stimuli visuels difficilement verbalisables et même facilement verbalisables, et avec des résultats jusqu'ici relativement compatibles avec ceux obtenus pour les visages (ex : Peters et al., 2007 ; Martin et al., 2011). Il est néanmoins remarquable que peu d'études de cas ne rapportent d'investigations détaillées de la mémoire de reconnaissance sur ce type de matériel et ce type de travaux reste une piste d'étude privilégiée pour l'avenir.

Familiarité et recollection pour les scènes visuelles et le matériel topographique

Enfin, la mémoire de reconnaissance montre encore un schéma de spécialisation fonctionnelle du LTI différent pour la recollection et la familiarité pour les scènes. Les études de patients cérébro-lésés ont ainsi révélé que des lésions bilatérales de l'hippocampe affectent de façon critique la mémoire topographique (Cipolotti et al., 2006 ; Bird & Burgess 2008). Plus spécifiquement des lésions de l'hippocampe droit pourrait suffire à affecter ce type de mémoire (Bird et al., 2007). A l'inverse, il est intéressant de constater que, dans le cas de JMG, la préservation de son hippocampe droit, malgré l'ensemble de ces autres lésions affectant de façon considérable le reste de son LTI droit et tout son LTI gauche, lui ont permis de maintenir une familiarité et une recollection remarquable pour la mémoire des scènes visuelles (Lacot et al. en préparation ; Figure 37).

Contrairement au matériel de type verbal ou aux visages ou autres items visuels, le traitement des scènes ou du matériel topographique en général repose en effet de façon critique sur la voie visuelle dorsale qui projette essentiellement sur la partie postérieure du LTI et en particulier sur le cortex parahippocampique (Anderson et al., 1991 ; Epstein & Kanwisher, 1998). De plus, la nature associative de ce type d'informations suggère un rôle évident de l'hippocampe dans leur traitement (O'Neil et al., 2009). Néanmoins, une fois encore, ces

résultats chez les patients cérébro-lésés soulignent bien que l'hypothèse du mapping des processus de recollection et de familiarité sur les régions du LTI est relativisable, en particulier considérant le type de stimuli à reconnaître.

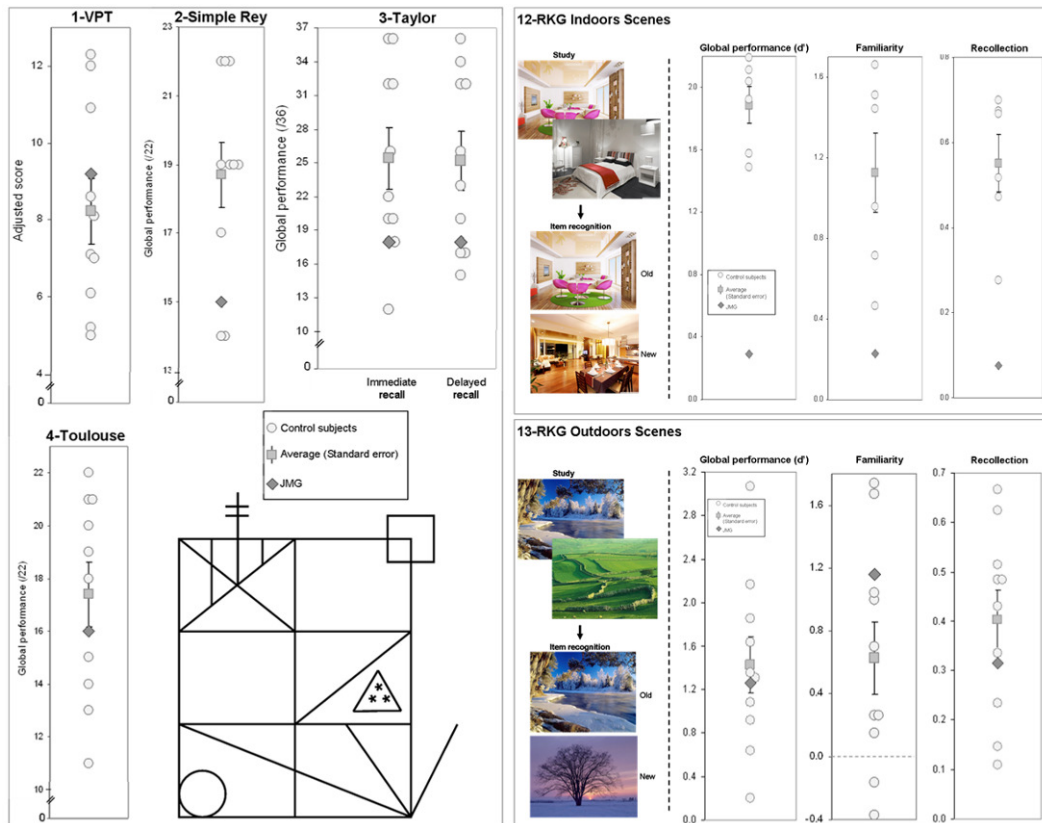


Figure 37. Le patient JMG (losange gris) montre des performances au niveau des contrôles (ronds blancs) pour des tâches de rappel de figure dessinées (tâches notées 1 – ‘VPT’ pour ‘Visual Pattern Test’, Della Sala et al., 1999 –, 2 – Rappel de la figure simple de Rey –, 3 – Figure de Taylor, Taylor, 1969, 4 – Figure de Toulouse (encodage explicite, sans copie, à rappeler 25-30 min après, à droite des scores du test)). De plus, de façon étonnante, ce patient montre des scores de performance globale, de familiarité et de recollection effondrés dans une tâche concernant des scènes visuelles d’intérieurs, alors même que ses scores de performance globale, de familiarité et de recollection sont largement au niveau des contrôles pour une tâche identiques mais sur des scènes d’extérieurs. (Extraits de Lacot et al. en préparation)

3.2. Données lésionnelles chez l'animal

3.2.1. Arguments en faveur de l'hypothèse du mapping de la familiarité sur le cortex périrhinal et de la recollection sur l'hippocampe

Si la familiarité et la recollection sont d'abord des phénomènes phénoménologiques (relié à certains types d'état subjectif), ils sont aussi vu par certains comme des processus spécifiques de la mémoire. Chez l'animal, l'étude de ces processus n'est pas évident, mais ces dernières années le paradigme ROC a été développé avec succès chez le rongeur (Fortin et al., 2004 ; Sauvage et al., 2008), comme le singe (Guderian et al., 2011).

Le principe de l'implémentation de ce paradigme chez l'animal repose sur la manipulation de l'accessibilité à la récompense. En faisant l'hypothèse que, plus l'accès à la récompense sera difficile plus l'animal devra être confiant dans sa réponse pour faire sa réponse, les réponses peuvent être distribuées sur un axe de confiance en la réponse, de la même façon que le paradigme ROC le fait chez l'homme et la contribution des processus de familiarité et de recollection peuvent être estimées à l'aide d'un modèle comme le DPSD (cf « La mémoire de reconnaissance : un ou deux processus ? », p. 95).

La première version de ce paradigme ROC chez l'animal a été développée en 2004 par Fortin et coll. chez le rat, dans une version évaluant la mémoire de reconnaissance. Lors de la phase d'encodage, 10 odeurs sont apprises, chacune présentée dans un petit tube d'une certaine hauteur, recelant dans du sable une récompense (céréale). Après trente minutes, il est présenté au rat une première odeur placée dans une tube d'un côté de la cage. S'il s'agit d'une odeur 'nouvelle', le rat doit creuser dans le tube et trouvera une récompense (céréale). S'il s'agit d'une odeur 'ancienne', le rat doit s'empêcher de creuser (aucune récompense n'y est cachée), et aller creuser un second tube toujours placé de l'autre côté de la cage pour y trouver une récompense (présente seulement si l'odeur est 'ancienne'). Dès que le rat commence à creuser le tube présentant l'odeur, il signifie qu'il discrimine l'odeur comme une odeur 'nouvelle' et il ne pourra plus aller creuser le tube du fond de la cage (Figure 38A). De cette façon, le rat indique qu'il reconnaît l'odeur s'il part creuser le second tube et signale qu'il ne reconnaît pas l'odeur en creusant le premier.

Les 10 odeurs apprises, mélangées à 10 nouvelles odeurs, sont ainsi présentées une par une pour être discriminées. L'expérience est alors répétée en manipulant le biais de réponse. Pour ce faire, l'accessibilité à la récompense (hauteur des tubes) et la taille des récompenses qu'ils retiennent sont modulés (Figure 38B). Ainsi plus hauts seront les tubes présentant les odeurs et plus grands sera le rapport entre les récompenses du second tube (dans le cas d'odeurs

‘anciennes’) et les récompenses du premier tube (dans le cas d’odeurs ‘nouvelles’), et plus les rats seront biaisés à répondre ‘ancien’, répondant donc ‘nouveau’ seulement s’ils sont certains. Les performances obtenues pour chaque niveau de biais permettent alors de tracer les courbes ROC.

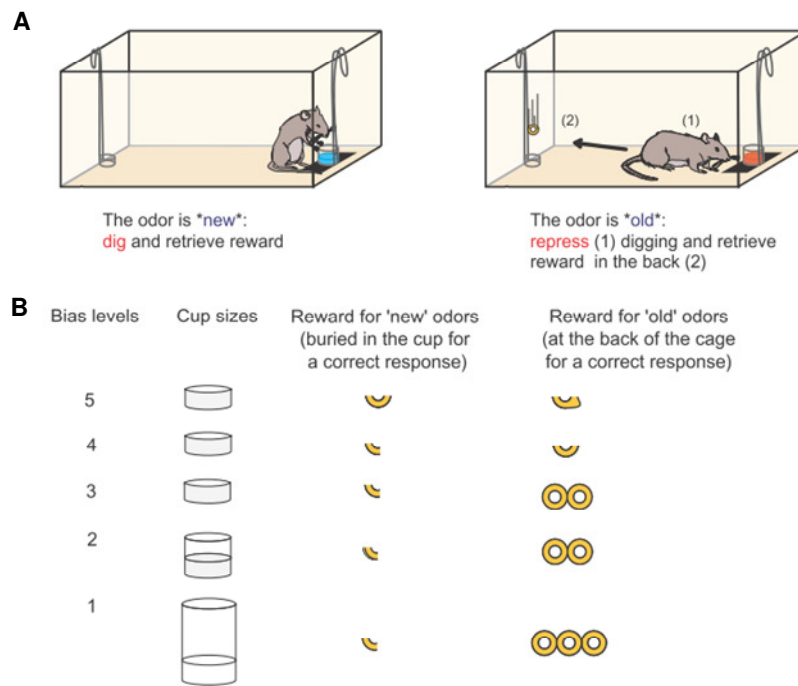


Figure 38. Figure du paradigme ROC chez le rat de Fortin et al 2004 (extrait et modifié de Sauvage et al 2010c). (A) Lors de la présentation d’une odeur ‘nouvelle’ en phase de test (à gauche), le rat doit creuser dans le tube présentant l’odeur et trouvera la récompense (céréale). Lors de la présentation d’une odeur ‘ancienne’ (à droite), le rat doit s’empêcher de creuser, et aller creuser le tube de l’autre côté de la cage pour trouver une récompense. A noter qu’à partir où il creuse le tube présentant l’odeur, il ne pourra plus aller creuser le tube du fond de la cage. (B) Tableau des cinq niveaux de biais utilisés, obtenus en modulant la hauteur des tubes ainsi que le ratio de récompense (céréale).

Cette méthode a porté ses fruits et les courbes ROC observées chez les rats sont asymétriques et curvilinéaires, suggérant suivant la logique du modèle de DPSD que la recollection et la familiarité sont à l’origine des réponses de reconnaissance des rats, et de leurs distributions selon la confiance (Fortin et al., 2004). Mais les auteurs vont plus loin et effectuent la même expérience chez des rats après ablation bilatérale des hippocampes. Les courbes ROC de la performance observée chez ces rats sont curvilinéaires, mais cette fois-ci symétriques, suggérant que seule la familiarité contribue aux réponses des rats ayant subi l’ablation de leurs hippocampes. Enfin, les auteurs reprennent la même expérience chez des rats sains mais

en allongeant cette fois le délai de trente minute à 45 minutes, affaiblissant ainsi la mémoire subséquente. Les résultats montrent cette fois des courbes ROC asymétriques, mais linéaires, suggérant une performance de mémoire de reconnaissance basée essentiellement sur de la recollection. Ces résultats à eux seuls montrent une double dissociation de la recollection et de la familiarité, à l'encontre des modèles unitaires. De plus, ils montrent que l'hippocampe supporte la recollection et non la familiarité.

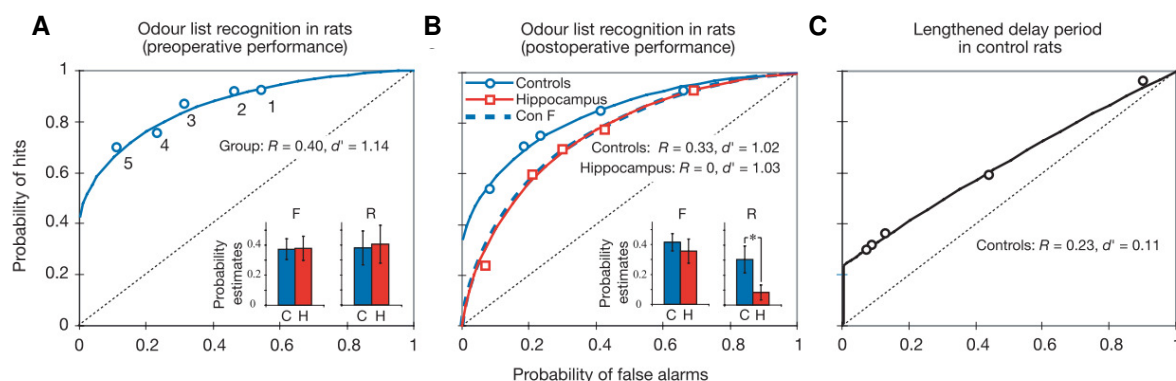


Figure 39. Figure des résultats principaux de Fortin et al., 2004. (extrait et modifié de Fortin et al., 2004) (A).

Courbe ROC obtenu chez le groupe de rats avant lésions hippocampiques (en rouge) et le groupe de rats contrôles (en bleu) agrégés. Aucune différence statistique n'apparaît dans les paramètres de recollection et de familiarité estimées suivant le modèle DPSD (inset). (B) Courbes ROC obtenues chez le groupe de rats après lésions hippocampiques (en rouge) et chez le groupe de rats contrôles (en bleu). Une différence significative en recollection mais pas en familiarité est observée (inset). Ce résultat est confirmé par le calcul de la courbe ROC des rats contrôles à laquelle est artificiellement retiré la recollection (courbe en pointillé bleu), qui recouvre parfaitement la courbe ROC des rats hippocampiques. (C) Courbe ROC obtenue chez le groupe de rats contrôles testés avec un délai précédent la phase de reconnaissance de 75 minutes (contre les 30 minutes utilisées dans A et B). Cette courbe est asymétrique et linéaire, montrant une performance réalisée essentiellement sur la recollection selon le modèle DPSD.

Par la suite, cette même équipe a développé une variante du test afin de mesurer la mémoire de reconnaissance d'associations (Sauvage et al., 2008), connues pour reposer plus sur la recollection (Yonelinas, 1997, 1999). L'apprentissage concerne désormais des combinaisons d'une odeur et d'un médium. Les média correspondent aux matériaux à creuser (dans le tube présentant l'odeur) pour obtenir la récompense et différents média sont possibles (ex : sable, bois, etc.). Dans ces expériences, les rats montrent des courbes asymétriques mais linéaires, suggérant, comme attendu, une performance reposant principalement sur la recollection. De façon intéressante, après lésions bilatérales de l'hippocampe, les rats ne montrent pas leurs

performances effondrée, mais présentent des courbes ROC curvilinéaires et symétriques, suggérant la contribution de la familiarité à la performance à cette tâche associative. Les auteurs montrent une familiarité exagérée en l'absence de la fonction hippocampique, et proposent que les cortex sous-hippocampiques supportent ces performances sur le principe de l'unitization' (voir plus loin). Une fois encore, ces résultats, indépendant de ceux du papier de Fortin et coll. (2004), montrent une double dissociation de la recollection et de la familiarité, à l'encontre des modèles unitaires, et un rôle de l'hippocampe pour la recollection et non la familiarité.

Sauvage et coll. (2010a) proposent une autre variante de leur paradigme ROC chez l'animal en ajoutant une contrainte temporelle pour effectuer la reconnaissance, connue pour favoriser l'emploi de la familiarité (pour revue voir Yonelinas, 2001; Mandler, 2008). Le temps pour cette limite a été déterminé comme la moitié du temps utilisé par les rats pour faire leur reconnaissance lors du paradigme sans limite temporelle, et, en pratique, consistait à recouvrir les tubes d'une tasse. Les courbes ROC observées pour ces performances était alors curvilinéaire et symétriques, suggérant dans le sens des hypothèses des auteurs que les rats, dans la circonstance de la contrainte temporelle forte, effectuerait leur performance de reconnaissance sur la base principalement de leur familiarité.

Chez le singe, une étude de l'équipe de Mishkin a aussi montré récemment en utilisant une adaptation du paradigme ROC, que la mémoire de reconnaissance de stimuli visuels chez le singe serait aussi supportée par deux processus, dont les propriétés peuvent être considérées être caractéristiques de la familiarité et de la recollection (Guderian et al., 2010).

3.2.2. [Eléments relativisant la validation d'un mapping simple](#)

Là encore, la réponse de l'équipe de Squire sur la méthodologie proposée par Eichenbaum et son équipe dans leur adaptation du paradigme ROC chez le rat a été d'emblée vive. En effet, à la suite du deuxième article de cette série (Sauvage et al., 2008), Wixted et Squire écrivent un commentaire dans lequel ils argumentent que les résultats obtenus dans Fortin et al., 2004 et Sauvage et al., 2008, obtenant des courbes ROC linéaires sont suspects dans la mesure où, bien qu'il ait été suggéré que les courbes ROC puissent être linéaire en particulier pour des réponses uniquement basées sur la recollection (ex : mémoire associative, Yonelinas, 1997, 1999; Rotello et al., 2000), rarement la littérature a rapporté de telles courbes (Verde & Rotello, 2004 ; Healy et al., 2005 ; Quamme et al., 2007). Pour eux, alors que des courbes ROC valides requièrent des niveaux de performance équivalents à travers les biais, dans ces

études, cette condition n'a pas été vérifiée. En particulier, la manipulation du biais à l'aide de récompenses différentielles comme l'équipe d'Eichenbaum l'a utilisée, pourrait avoir affecté les niveaux de performance, un tel effet ayant été observé précédemment et – selon Wixted et Squire – dans des conditions similaires (DeMarse & Urcuioli, 1993). Enfin, Wixted et Squire évoquent d'autres paramètres non-habituels qui pourraient aussi être responsables de niveaux de performance non-équivalents, rendant l'interprétation des courbes ROC compliqués.

Dans leur réponse non moins vive, Eichenbaum et coll. (2008) répondent point par point en commençant par souligner que si les courbes ROC « purement » linéaires ne sont pas si fréquemment observées, leur équivalent en zROC (courbes ROC après transformée en z) montrant la forme en U est-elle classique en particulier pour les tâches de mémoire associative (Parks & Yonelinas, 2007). Après avoir souligné que le commentaire de Wixted et Squire n'est motivé que par l'incompatibilité de courbes ROC linéaires avec leur modèle UVSD, Eichenbaum et coll., comparent les performances obtenues pour chaque biais de leur courbes ROC de celles de courbes rapportées par l'équipe de Squire (en particulier Wais et al., 2006) et remarquent que leurs courbes sont au moins aussi valides que celles rapportées par l'équipe de Squire. De plus, l'effet de récompenses différentielles ne s'appliquerait pas du tout ici, dans la mesure où l'apprentissage des odeurs a lieu avec les mêmes récompenses et que la reconnaissance implique chaque stimulus une fois seulement et donne la récompense après la réponse uniquement, contrairement aux études rapportant cet effet, et en particulier celle citée par Wixted et Squire (DeMarse & Urcuioli, 1993). Enfin, aucun autres paramètres non-habituels pourraient aussi être responsables de niveaux de performance non-équivalents.

Contrairement à la démarche de Wixted et Squire (2008) relativisant la série de résultats, cet échange théorique a en fait plutôt eu le mérite de consolider la méthodologie d'Eichenbaum et coll.. Néanmoins, d'autres résultats empiriques rapportés notamment par l'équipe de Squire, mais pas uniquement, sont incompatibles avec l'hypothèse du mapping de la recollection et de la familiarité sur l'hippocampe et le cortex périrhinal.

Toujours à l'aide de cette méthodologie du paradigme ROC chez le rat, l'équipe d'Eichenbaum a pu montrer l'implication d'autres régions du LTI (autre que l'hippocampe ou le cortex périrhinal) dans la familiarité et la recollection de façon sélective. Le cortex entorhinal médial caudal par exemple s'est montré jouer un rôle sélectif dans la mémoire de reconnaissance basée sur la recollection (Sauvage et al., 2010b). Cette partie du cortex entorhinal a plus été étudié pour son implication dans la cartographie spatiale et l'intégration

des chemins (McNaughton et al., 2006; Moser et al., 2008), mais elle est aussi la partie du cortex entorhinal fortement connecté avec le cortex parahippocampique du LTI (van Strien et al., 2009). Ces résultats ont ainsi permis d'impliquer la partie médiale caudale du cortex entorhinal dans la mémoire non-spatiale. L'amygdale à l'inverse s'est montré jouer quant à elle un rôle sélectif dans la mémoire de reconnaissance basée sur la familiarité (Farovic et al., 2011). L'amygdale, très interconnectée avec le cortex périrhinal mais aussi avec l'hippocampe (Pitkänen et al., 2000), a été montré pouvoir moduler le traitement mnésique (McGaugh, 2004 ; LaBar & Cabeza, 2006).

Que d'autres régions du LTI joue un rôle dans la recollection ou la familiarité relativisent l'exclusion de l'hippocampe et du cortex périrhinal dans les processus de la mémoire de reconnaissance, mais n'est pas incompatibles avec l'hypothèse du mapping de la spécialisation fonctionnelle de ces deux régions.

3.3. Quatre éléments relativisant l'évaluation des paradigmes

Les éléments amenés par le débat relativisant la validation du mapping simple à partir des données lésionnelles observées chez l'homme et chez l'animal ont essentiellement mis en cause le type de matériel utilisé (verbal, visuel, visages, scènes, etc.), la validité de la méthodologie (lésions réellement focale chez l'homme ? courbe ROC valide chez l'animal ?) et l'implication des autres aires du LTI (cortex parahippocampique, amygdale).

Mais d'autres éléments ont été amenés par d'autres modalités comme la neuroimagerie. Principalement, ces éléments peuvent tous se rapporter à la question : les paradigmes d'évaluation de la mémoire de reconnaissance évaluent-ils bien les processus qu'ils cherchent à mesurer ?

Quatre de ces éléments sont présentés dans cette sous-partie ; certains ont été amenés pour relativiser l'hypothèse du mapping simple, d'autres au contraire sont venus renforcer cette hypothèse.

3.3.1. Le problème de la confusion avec la force de la mémoire soulevée par Squire et son équipe

Pour Squire, Wixted et leurs collègues, les fonctions des structures du LTI ne correspondent pas à la distinction familiarité-recollection, d'origine psychologique. Selon eux, les résultats obtenus dans la littérature comprennent un biais méthodologique important : la *confusion pour la force de la mémoire* (ex : Wixted & Squire, 2011).

La critique principale

Pour mesurer la familiarité et la recollection, de nombreuses méthodes ont été employées, comme le paradigme ROC (reposant sur le rapport de confiance sur une échelle généralement de 1 à 6), le paradigme RK (reposant sur le rapport à la reconnaissance de détail associé à l'encodage ou non), ou encore le paradigme de mémoire source (reposant sur le bon rappel de la source associé à l'encodage). C'est avec ces mesures qu'il a été montré de façon claire que l'hippocampe sous-tend sélectivement la recollection. Pourtant, pour l'équipe de Squire, ces résultats reposent sur l'hypothèse forte (trop selon eux), que la recollection est par définition toujours accompagnée d'une forte confiance et d'une grande précision, hypothèse qui suppose en conséquence, selon eux, que toute réponse de faible confiance ou de faible précision doit alors être basée sur la familiarité. Pour eux cependant, cette hypothèse est erronée : la recollection pourrait aussi être accompagnée d'une confiance faible, et la familiarité d'une confiance très forte. Les auteurs discutent ainsi la bonne validité de l'emploi des trois paradigmes cité plus haut.

En neuroimagerie, par exemple, les réponses basées sur la familiarité et la recollection ont pu être distingué à partir de la simple mesure sur une échelle de 1 à 6 de la confiance en la réponse dans une tâche de reconnaissance (ex : Daselaar et al., 2006). De la même façon, à partir des données ROC ainsi obtenues, des indices de familiarité et recollection sont estimés à partir du modèle DPSD de Yonelinas (1994, voir Chapitre précédent). Ce modèle, lui aussi basé sur l'hypothèse que les réponses de recollection sont uniquement accompagnées d'une confiance maximale, est utilisé par de nombreuses études pour montrer que la recollection est sous-tendue sélectivement par l'hippocampe (Gilboa et al., 2006 ; Haskins et al., 2006 ; Vann et al., 2009).

Toujours selon les auteurs, l'utilisation du paradigme RKG repose aussi, bien que plus indirectement, sur cette hypothèse, et d'autant plus si ces études identifient la recollection à partir du nombre de réponses de type R et la familiarité à partir du nombre de réponses de type K (ex : Bowles et al., 2010 ; McCormick et al., 2010). En effet, il a été mis en évidence que de façon générale les réponses de type R seraient produites avec une grande confiance et précision, tandis que les réponses K seraient produites avec une confiance plus faible (Wixted & Stretch, 2004 ; Dunn, 2004, 2008).

Enfin, les auteurs appliquent les mêmes considérations aux études utilisant le paradigme de mémoire source, bien que celui-ci repose sur une mesure objective. Dans ce paradigme, la

recollection est identifiée par les réponses correctes à la reconnaissance de l'item et correctes à la reconnaissance de la source, et la familiarité par les réponses correctes à la reconnaissance de l'item et incorrectes à la reconnaissance de la source. Pourtant, le premier type de réponses est plus souvent donné avec une grande confiance, tandis que les secondes le sont avec moins de confiance (Slotnick & Dodson, 2005 ; Wais et al., 2010). Ainsi, les auteurs soulignent que, dans ces procédures, les *mémoires fortes* sont utilisées pour identifier la recollection et les *mémoires faibles* pour identifier la familiarité, ce qui serait une confusion forte biaisant l'interprétation.

De nouveaux résultats

Avec ces procédures, il a ainsi été montré que l'hippocampe serait impliqué dans la recollection, mais pas dans la familiarité. Mais, pour Squire et son équipe, ce résultat ne s'appliquerait en réalité, pas à la recollection et à la familiarité, mais bien à la mémoire forte et à la mémoire faible. En effet, pour les auteurs, la recollection ne serait pas accompagnée systématiquement d'une confiance forte, comme un processus à seuil dans le modèle DPSD, mais serait un processus continu. Ainsi, ils ont montré par exemple que la recollection pouvait montrer des indices de confiance variables (Wixted, 2007 ; Mickes et al., 2009), ou que les réponses de type K montrent aussi une probabilité non-nulle de recollection de source subséquente (Wais et al., 2008). Au total, une dizaine d'études ont rapporté que la recollection, comme la familiarité est un processus continu (Rutishauser et al., 2006 ; Rutishauser et al., 2008 ; Starns & Ratcliff, 2008 ; Johnson et al., 2009 ; Kurilla & Westerman, 2010 ; Onyper et al., 2010 ; Slotnick, 2010).

Les démonstrations précédentes du résultat que l'hippocampe serait impliqué dans la recollection mais pas dans la familiarité, et que les structures sous-hippocampiques auraient un rôle dans la familiarité mais pas dans la recollection, seraient basées sur des méthodes confondant recollection et familiarité avec la force de la mémoire. Les auteurs argumentent ainsi que tout au mieux ces résultats montrent que l'hippocampe est impliqué dans la mémoire forte et que les structures sous-hippocampiques dans la mémoire faible, que ces mémoires soient basées sur de la recollection ou sur de la familiarité. En effet, pour eux, contrairement à l'hypothèse forte soutenues par les études précédentes, la recollection peut donner lieu à de la mémoire faible, et la familiarité peut donner lieu à de la mémoire forte (Wixted, 2007 ; Wixted & Mickes, 2009 ; Smith et al., 2012).

Les auteurs recommandent donc d'utiliser des méthodes qui évitent la confusion lorsqu'on étudie familiarité et recollection. Ainsi, par exemple, Wais et coll. (2007) dans une étude de mémoire de source en IRMf, montrent une activité hippocampique supérieure lors de la reconnaissance d'items bien reconnus avec la source correcte que lors de la reconnaissance d'items bien reconnus mais avec la source incorrecte, répliquant ainsi le résultat habituel (Cansinon et al., 2002 ; Davachi et al., 2003 ; Ranganath et al., 2004 ; Weiss et al., 2004 ; Kensinger & Schacter, 2006 ; Ross & Slotnick, 2008). Cependant en équilibrant les réponses pour la force de la mémoire (c'est-à-dire en ne considérant que les items reconnus avec une confiance de 5 ou 6, sur une échelle de 1 à 6) Wais et coll. ne montrent aucune différence entre l'activité hippocampiques des deux conditions. Répliqué dans une autre étude (Kirwan et al., 2008) et convergeant avec d'autres (Wais et al., 2006 ; Kirwan et al., 2010), l'équipe de Wixted et Squire argumentent ainsi que l'hippocampe pourrait être important pour la recollection comme pour la familiarité (pour revue, voir Wixted & Squire, 2010 ; Wixted et al., 2010).

La réponse des partisans du mapping de la dissociation familiarité-recollection

Le point de vue de Squire et son équipe, s'opposant ainsi radicalement aux autres auteurs du domaine, en rejetant les résultats précédents sur la base du biais pour la force de la mémoire, a suscité de vives réponses. En particulier, en 2011, en réponse à la publication de l'article de Wixted et Squire dans la revue *Trends in Cognitive Science*, Montaldi et Mayes, d'une part, et Diana et Ranganath, d'autre part, publient deux lettres (auxquelles Wixted et Squire répondent ensuite). Wixted et Squire (2011) affirment que : « Les études qui ont égalisé la confusion de la force de la mémoire avec la recollection et la familiarité ont presque toujours trouvé que l'hippocampe supporte la recollection et la familiarité. ». Dans leurs lettres de réponses, Montaldi et Mayes discutent cette affirmation en commençant par affirmer qu'elle est « trompeuse et incorrecte ». Diana et Ranganath commencent eux en répondant que le rejet de Wixted et Squire de la littérature en IRMf et leur interprétation de leurs propres données en IRMf reposent sur des hypothèses fausses. Ici, les principaux arguments de Montaldi & Mayes (2011) et Diana & Ranganath (2011) sont rapportés.

Le premier argument en faveur du mapping, avancé par Montaldi et Mayes, est un argument neuroanatomique et neurophysiologique sur la différence de nature du traitement computationnel de l'hippocampe par rapport au cortex périrhinal. Si ces deux régions ont des afférences neuronales distinctes, l'hippocampe (contrairement aux cortex périrhinal et

parahippocampique) serait en effet spécialisé dans la création rapide de représentation séparées en mémoire, formant des *'patterns'* (pour 'motif' en anglais), et supporterait des processus de type 'pattern-completion' (c'est-à-dire la capacité de compléter un pattern incomplet) et la recollection (Norman & O'Reilly, 2003 ; Montaldi & Mayes, 2010).

Un deuxième argument principal est que la force de la mémoire de reconnaissance de familiarité et de recollection ne peuvent être égalisées de façon appropriée en utilisant la procédure modifiée de mémoire de source de Kirwan et al., (2008) et de Wais et al., (2010), principalement car cette méthode ne prend pas en compte la recollection non-critérielle dans le paradigme de mémoire source (Montaldi & Mayes, 2010 ; voir partie suivante consacrée à la recollection non-critérielle). Selon Montaldi et Mayes, pour que la confusion pour la force de la mémoire soit évitée, il faut que le niveau de confiance le plus élevé de la familiarité supporte la reconnaissance avec la même précision que celle supporté par la recollection, et que les deux types de jugements soient obtenus dans les mêmes délais. La seule étude répondant à ce critère serait leur étude de 2006, dans laquelle ils ont trouvé que la recollection activait l'hippocampe significativement plus que la familiarité pourtant égalisée en force, tandis que la familiarité de différentes force modulait le cortex périrhinal de façon différentiel, mais ne montrait pas de tel effet sur l'activité de l'hippocampe ; un résultat incompatible avec l'affirmation de Wixted et Squire.

Enfin, un dernier argument lancé par Diana et Ranganath est que la recollection mène à de forts indices de confiance, parce que la récupération de détail est rarement erronée (Johnson et al., 1988). Aussi, ces auteurs insistent sur le fait que cette confiance forte est une propriété émergente de la recollection, et non une confusion.

3.3.2. La recollection non-critérielle

Une limitation de l'utilisation de test de mémoire de source ou associative pour estimer la recollection est que la mesure de recollection qu'ils fournissent est très restreinte (voir « La mémoire de reconnaissance : un ou deux processus ? », p. 95). En particulier, un individu peut se souvenir d'aspects de l'évènement étudié, qui ne correspondent pas à la discrimination requise par le test et qui ne sera pas capturé par l'estimation de ce test. Par exemple, dans un test de mémoire de la position de présentation d'objet, des participants pourraient se souvenir précisément de la pensée qu'ils ont pu avoir au moment où ils ont vu l'item, mais être incapables de se souvenir de sa position. Cette recollection dite *'non-critérielle'* pour le test

(Yonelinas & Jacoby, 1996 ; Parks, 2007) n'est donc pas prise en compte dans l'estimation de la recollection, et biaise donc l'estimation générale de recollection et familiarité.

Cette situation peut donc avoir des conséquences importantes dans les interprétations tirées de l'estimation de la familiarité et de la recollection à partir de test de mémoire de source et associative, en particulier dans les études de neuroimagerie et de patients cérébro-lésés. En particulier, cet argument a pu servir pour relativiser cette fois les résultats de l'équipe de Squire.

Plusieurs types d'information peuvent donc être recollectés lorsqu'un item est perçu pour la seconde fois. Le principe des tests de mémoire de source et associative étant d'estimer la recollection d'un type particulier, il est donc conseillé d'utiliser des tâches qui privilégient la recollection du type particulier d'intérêt (voir aussi Yonelinas & Jacoby, 1996).

3.3.3. Le concept de « unitization »

Un autre principe relativisant les données obtenues est l'*'unitization'* (pour 'unification' ou 'mise en unité'). Selon ce principe en effet, la familiarité peut contribuer à établir des jugements de reconnaissance associative ou de source, si la paire d'items ou l'item et sa source ont été 'unitizés' à l'encodage : c'est-à-dire traités comme un seul item 'unitisé', plutôt que comme deux items séparés arbitrairement reliés entre eux (Yonelinas et al., 1999; Yonelinas, 1999 ; Quamme et al., 2007 ; Yonelinas et al., 2010). Cette possibilité implique dès lors que la performance en mémoire de source, et en mémoire associative ne repose plus purement sur la recollection comme il avait pu être suggéré, et que la familiarité seule pourrait permettre le support de la mémoire de reconnaissance d'associations arbitraires. Afin d'illustrer l'unitization, prenons par exemple une tâche de mémoire associative verbale, dans laquelle il s'agit de mémoriser des paires de mots. Une paires de mots encodées comme un mot composé (ex : 'Gazon-Nuage' un gazon aux aspects cotonneux du nuage), les deux mots sont traités comme une seule unité conceptuelle, et la familiarité pour le concept 'gazon-nuage' pourra être une aide pour discriminer les paires intactes et réarrangées dans un test associatif. A l'inverse, si les mots ont été encodés comme des items séparés (ex : 'Gazon-Nuage', l'enfant jouait sur le gazon, tandis que le ciel se couvrait de nuage), les sens des deux mots restent relativement séparés et la familiarité aura moins de chance d'aider lors du test associatif.

L'unitization a été montré par de nombreux résultats d'études comportementales, chez des patients cérébro-lésés et en neuroimagerie. Expérimentalement, l'unitization à l'encodage

peut être privilégié, par exemple dans une tâche de mémoire associative de paires de mots, en demandant explicitement d'encoder les paires de mots en tant que nouveaux mots composés, ou à l'inverse éviter en demandant explicitement d'encoder les mots comme deux mots séparés d'une même phrases. Dans des études comportementales ROC par exemple, privilégié l'unitization à l'encodage devrait conduire à des courbes ROC plus curvilinéaires, et donc à un paramètre de familiarité estimé plus important. Cet effet a pu être observé dans des études de reconnaissance de source (Diana et al., 2008, 2010), de mémoire associative de paires de mots (ex : Quamme et al., 2007; Haskins et al., 2008) et de reconnaissance associative de visages intacts ou réarrangés (Yonelinas et al., 1999). Chez des patients cérébro-lésés, il a aussi pu être montré que la familiarité seule pouvait permettre le support de la mémoire de reconnaissance d'associations arbitraires : des patients montrant par ailleurs des troubles de la recollection mais une familiarité préservée réussissaient à des tâches de mémoire de reconnaissance associative (Giovanello et al., 2006; Quamme et al., 2007) ou de mémoire de source (Diana et al., 2008). D'autres preuves proviennent d'études en neuroimagerie qui manipulent le degré dans lequel les paires d'items et d'association item-source sont unitizés. Ainsi, il a été montré qu'une activité hippocampique à l'encodage prédirait typiquement une reconnaissance de source ou d'association subséquente précise, tandis qu'une activité du cortex périrhinal à l'encodage prédirait une bonne reconnaissance basée sur la familiarité (ex : Ranganath et al., 2004).

Yonelinas et coll. (2010) soulignent de plus deux points importants. Le premier est que l'unitization est une variable continue, plutôt que dichotomique. En effet, il n'est pas possible de savoir de façon absolue si un individu a traité un stimulus comme un item unique ou comme un ensemble de traits associés. En revanche, il est possible de manipuler le matériel et les conditions d'encodage afin de minimiser l'incertitude que l'unitization est plus ou moins utilisée dans une condition plutôt que dans une autre. Aussi, les auteurs préfèrent parler de 'niveau d'unitization'. Le second est qu'il est probable que d'autres facteurs que l'unitization influence le degré auquel la familiarité contribue à la reconnaissance associative. Mayes et coll. (2007) ont en effet soutenu l'idée qu'il serait possible d'utiliser la familiarité pour relier des aspects d'un évènement provenant du même domaine de traitement (ex : une paire de visages), tandis que les associations inter-domaine (ex : une paire nom-visage) nécessiterait la recollection. Yonelinas et coll. soulignent alors que cette vue se rapproche de celle de l'unitization dans le sens que des associations *intra*-domaines pourraient être plus facilement traitées comme un item unique que les paires *inter*-domaines. En revanche, ces auteurs ne

voient aucune raison de principe que l'unitization ne soit pas possible entre différents domaines. D'autres travaux sont nécessaires pour avancer sur ce point.

3.3.4. Processus et rapport phénoménologique

Un point clé des définitions de la familiarité et de recollection (déjà évoqué ci-dessus) est qu'elles se basent sur l'expérience subjective que l'on en a : reconnaître un élément déjà rencontré est basé sur la recollection (consciente) de détails du contexte de son encodage, ou sur un simple sentiment de familiarité sans aucune recollection. Dès lors, familiarité et recollection apparaissent comme des phénomènes (au sens phénoménologique) avant d'être des processus. Peu d'études rapportent de données dissociant spécifiquement les aspects phénoménologiques et les processus. En fait, presque toute la littérature sur la recollection et la familiarité confondent dans les termes de familiarité et de recollection les processus et leur composante phénoménologique. Pourtant, et de façon cruciale, un processus n'est pas une expression de la mémoire, et ne doit donc pas être assimilé à celle-ci (Voss & Paller, 2010).

Récemment, Hannula et Ranganath (2009) ont mené une étude originale en neuroimagerie, accompagnée d'une mesure du mouvement des yeux. Dans cette étude de mémoire relationnelle, les participants apprennent des associations arbitraires entre des images de scènes et des visages inconnus. Lors de la phase de reconnaissance, la tâche des participants est de choisir parmi trois visages présentés sur une scène lequel avait été présenté avec cette scène. Les résultats montrent que l'activité hippocampique lors de ce choix prédit les mouvements des yeux attirés implicitement vers l'item 'cible', alors même que le choix explicite n'est pas correctement récupéré. Ce résultat est très intéressant car il relie l'activité hippocampique non pas à l'expression explicite de la recollection (telle qu'elle est généralement mesurée), mais à une expression implicite de recollection. Etant donné le fait que l'ensemble des tâches d'estimation de la familiarité et de la recollection se basent sur des paradigmes reposant sur un rapport phénoménologique de la recollection (car basé sur une réponse choisie explicitement), ce résultat relativise les interprétations faites jusqu'ici.

Un autre résultat intéressant de cette même étude, est que l'activité de certaines régions du cortex latéral préfrontal, ainsi que la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et ces régions du cortex latéral préfrontal étaient plus grandes pour les essais corrects que pour les essais incorrects. Ce dernier résultat suggère que d'autres aires extra-LTI impliquées dans un réseau cortical plus large pourraient être requises dans le support de la reconnaissance associative explicite. Peu d'études rapportent encore de données dans ce sens, mais ces

résultats annoncent une vision plus intégrée de la familiarité et de la recollection dans une vision intégrant plus les régions extra-LTI et la différence entre processus implicite et rapport phénoménologique.

3.4. Au-delà d'un mapping direct de la familiarité et de la recollection

La littérature présentée dans ce chapitre a montré que le mapping simple des processus de recollection et de familiarité sur l'hippocampe et le cortex périrhinal ne pouvait pas prendre en compte toutes les données observées. Cependant, ces données ont permis aux différentes propositions d'organisation anatomo-fonctionnelle du LTI d'évoluer. Cette sous-partie présente les versions actuelles des modèles d'organisation du LTI présentés à la fin du chapitre 2, qui, s'ils ne sont pas centrés sur la dissociation recollection-familiarité, proposent chacun une vision propre de la façon dont le LTI les sous-tend.

3.4.1. Nouvelle proposition d'Eichenbaum

Dans la lignée des modèles dérivés du modèle modulaire de Mishkin, un modèle notoire est le modèle BIC (pour *'Binding of Item and Context'* en l'anglais, signifiant *'Lien des items et du contexte'*). Ce modèle, basé sur les connaissances anatomiques des sous-régions du LTI et de leur connectivité, propose essentiellement que le cortex périrhinal représenterait l'information spécifique aux items (ex : le qui et le quoi), le cortex parahippocampique représenterait l'information spécifique au contexte (ex : le quand et le où) dans lesquels ces items ont été rencontrés, et l'hippocampe représenterait le lien entre les items et le contexte (Eichenbaum et al., 2007 ; Diana et al., 2007 ; Ranganath, 2010). Ce modèle met ainsi l'accent sur la dissociation des rôles du cortex périrhinal et du cortex parahippocampique.

Mais de façon critique, selon ce modèle les régions du LTI diffèrent donc en termes de contenus d'information, différences qui par conséquent mèneront – souvent, mais pas toujours – à l'observation de dissociations au niveau des tâches, des processus et des expériences conscientes (à noter que d'autres auteurs ont aussi fait des propositions similaires, ex : Eacott & Gaffan, 2005; Davachi, 2006; Bird & Burgess, 2008 ; Montaldi & Mayes, 2010). Ce modèle s'oppose donc aux modèles proposant une distinction des rôles des régions du LTI basées sur le type de processus qu'elle supporte, et s'oppose dans ce sens à l'hypothèse du mapping simple.

Concernant la familiarité et la recollection, ce modèle rend donc effectivement compte des données en faveur du mapping des processus de recollection et familiarité sur l'hippocampe et le cortex périrhinal. En effet, pour reconnaître un objet familier, le cortex périrhinal pourrait suffire en signalant que le pattern d'activité de cette région représentant l'item a déjà été rencontré. Récupérer des détails du contexte d'encodage, en revanche, fera appel au lien que l'item a pu avoir avec son contexte spatio-temporel au moment de l'encodage, et impliquera en ce sens le cortex parahippocampique (pour le contexte lui-même), et l'hippocampe (pour le lien les réunissant). Il est toutefois important de noter que ce modèle n'assimile pas le rôle du cortex périrhinal à la familiarité et celui de l'hippocampe à la recollection. En effet, il pourra par exemple prendre aussi en compte les différences rapportées dans la littérature relatives au type du contenu manipulé. Par exemple, dans le cas de reconnaissance de scène, l'hippocampe sera d'emblée nécessaire et impliqué, même si aucune recollection n'est effectuée.

3.4.2. La théorie représentationnelle-hiérarchique

La théorie représentationnelle-hiérarchique de Murray, Bussey, et Saksida (2007) n'a pas été construite dans le contexte de la réflexion sur le substrat neuronal de la familiarité et de la recollection. Néanmoins, dans le contexte du débat autour de cette réflexion, et ce modèle concernant directement le rôle des régions du LTI, ses auteurs ont évoqué récemment comment la familiarité et la recollection pourrait être supporté selon leur vision (Cowell et al., 2010). Cette théorie est assez proche du modèle BIC, dans le sens où elle confère avant tout aux régions du LTI (comme aux autres régions néocorticales), un rôle fonctionnel pour le niveau de la représentation demandé, et non pour des processus spécifiques. En revanche, la théorie représentationnelle-hiérarchique ne met pas l'accent sur les mêmes aspects, en insistant en particulier, plutôt sur le rôle non-négligeable du cortex périrhinal et de l'hippocampe dans les tâches perceptuelles, et en se centrant sur la continuité de la VVV du cortex périrhinal et de l'hippocampe.

Quelques soient les processus d'intérêt, ils nécessiteront l'activité des régions en fonction du niveau de la représentation demandée. Ainsi, la familiarité pour des objets, impliquera le cortex périrhinal pour sa représentation au niveau de l'item, et la recollection du contexte spatio-temporel de l'apprentissage de cet objet impliquera l'hippocampe, pour sa représentation au niveau le plus complexe, incluant des associations de contexte et d'objet. En ce sens, cette théorie est compatible avec l'hypothèse du mapping simple. Cependant, la

familiarité pour une scène ou un lieu, impliquera aussi l'hippocampe, même si aucune recollection d'éléments du contexte initial n'est récupérée : la représentation du lieu demande le niveau de représentation le plus élevé, que supporte l'hippocampe. A l'inverse, les auteurs évoquent l'exemple, d'un collectionneur de voiture miniature qui trouve une petite pièce de métal arrondie en marchant dans la rue. Il a tout de suite un sentiment de familiarité pour cette pièce métallique, mais ne sait pas pour quelle raison. Ce sentiment de familiarité impliquera le cortex périrhinal car la représentation de la pièce métallique ne demande pas plus que le niveau de représentation de l'item unique. Soudain, il se souvient que cette pièce correspond au pare-choc avant d'un modèle miniature de Ferrari. Cette recollection, pourtant associative, ne demandera pas non plus de niveau de représentation plus élevé que l'item unique, et les auteurs proposent que le cortex périrhinal seul pourrait suffire à l'effectuer.

3.4.3. Nouvelle conception de Wixted et Squire

Avec le nombre maintenant considérable d'études distinguant le rôle des structures du LTI, Wixted et Squire sont revenus sur leur position d'un LTI formant un tout anatomo-fonctionnel, dont la très forte interconnexion interne ne pourrait conduire à aucune dissociation. Ils remettent en question la validité de la dissociation familiarité-recollection comme pertinente pour décrire les rôles respectifs du cortex périrhinal et de l'hippocampe, et soulignent la confusion qui a pu être faite avec la force de la mémoire. Cependant, récemment, ils insistent pour ne pas prendre la force de la mémoire comme le principe théorique différenciant les structures du LTI : la force de la mémoire serait simplement la confusion méthodologique qui a compliqué l'interprétation de la recherche sur cette question (Wixted & Squire, 2011). En revanche, il serait possible d'étudier les fonctions des structures du LTI, mais celles-ci seraient mieux comprises en termes d'« attributs » (encore à définir plus précisément) de l'expérience qu'elles traitent. Ils amènent alors l'idée que – mieux que l'approche de la dissociation familiarité-recollection qui repose sur une distinction psychologique, la neuroanatomie et la neurophysiologie seraient en fait plus à même d'éclairer l'organisation anatomo-fonctionnelle des structures du LTI.

Dans une démarche qui rappelle directement celle de la théorie représentationnelle-hiérarchique, les auteurs reviennent en particulier aux données neurophysiologiques observés chez le singe. Se basant sur les propriétés comme la connectivité afférente des régions sous-hippocampiques et l'implication dans les fonctions en général des structures du LTI - au-delà de la mémoire déclarative, comme dans la vision, etc. – Wixted & Squire (2011) font une

nouvelle proposition. Selon eux, l'hippocampe, plus que les autres structures du LTI, combine les attributs de multiples stimuli. L'hippocampe pourrait être nécessaire à l'élaboration de la trace mnésique avec d'autres attributs (spatiaux, temporels, d'autres modalités sensorielles, etc.). Le cortex périrhinal pourrait être associé à des attributs visuels mais aussi spatiaux chez les primates non-humains et humains (mais pas chez le rat). Enfin, l'hippocampe serait nécessaire à encoder les attributs multiples d'une expérience, et ainsi faciliter la mémoire basée sur la recollection et sur la familiarité de stimuli « multi-attributs ».

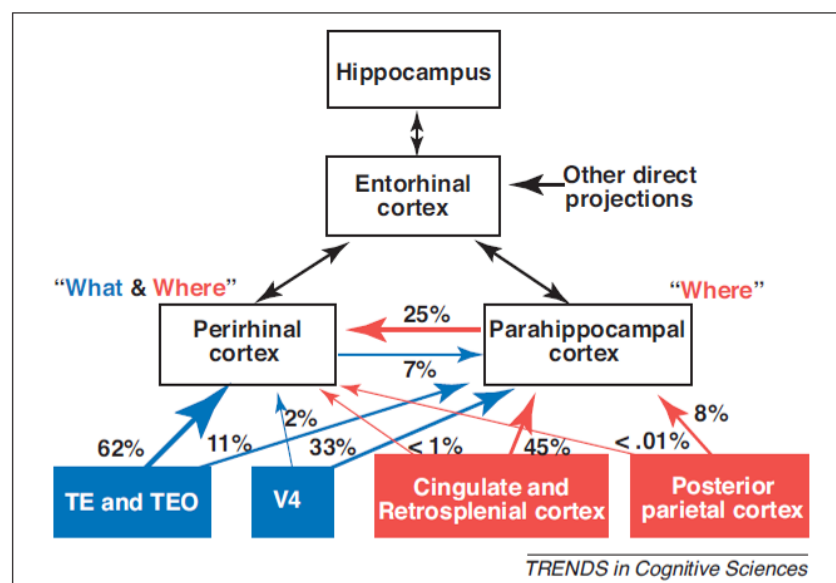


Figure 40. Extrait de Wixted et Squire, 2011 ; schéma repris et modifié de Buffalo et al., 2006, à partir des données de Suzuki & Amaral 1994. Proportions des connexions efférentes des principales structures des voies visuelles ventrales (en bleu, TE et TEO, V4) et dorsales (en rouge, cortex cingulaire et rétrosplénial, cortex pariétal postérieur) vers les structures du LTI (en noir, cortex périrhinal, parahippocampique, entorhinal et hippocampe). Ces proportions suggèrent le rôle du cortex parahippocampique pour le traitement des attributs spatiaux et le rôle du cortex périrhinal pour le traitement des attributs visuels et spatiaux (considérant l'importance des connexions qu'il reçoit du cortex parahippocampique).

En fait, cet article de 2011 vient répondre aux critiques, présentes notamment dans différents articles de la special issue de la revue *Hippocampus* en 2010 (Montaldi & Mayes 2010 ; Ranganath, 2010 ; Yonelinas et al., 2010). Celles-ci soulignant en effet que, sur la base de leur hypothèse que la recollection était continue, les auteurs refusaient les propositions d'organisation anatomo-fonctionnelle du LTI. Pourtant, les résultats dissociant les contributions distinctes des sous-régions du LTI étaient désormais suffisamment nombreux et

interprétables sans considérer que la recollection était catégorielle. Les critiques pointaient donc que malgré cela, les auteurs ne faisaient en retour pas de proposition.

Au final, leur proposition est très proche du modèle BIC ou de la proposition représentationnelle-hiérarchique et n'est finalement pas très novatrice. Soulignons toutefois que la démarche amenant la notion d' « attribut » témoigne une fois de plus de l'intention des auteurs de refuser de « tomber » dans des raccourcis interprétatifs ou des logiques trop conceptuelles. A ce titre, les auteurs représentent une position conservatrice, qui a pour mérite de maintenir une tension empêchant les conclusions hâtives et poussant à l'approfondissement des connaissances du domaine. D'autres pourtant préfèrent toujours avancer librement vers des points de vue plus forts afin de pouvoir les valider-réfuter par la suite.

3.5. Une problématique multidimensionnelle

Une des force de ce domaine de recherche sur l'organisation anatomo-fonctionnelle du LTI et en particulier pour la familiarité et la recollection est que l'ensemble des modalités et niveaux d'analyses disponibles en neurosciences cognitives y participent. Ainsi, la mémoire de reconnaissance a été étudiée au niveau des neurones unitaires (qui montrent une activité diminuée à la répétition d'un stimulus), des populations de neurones (qui montrent une activité modifiée dans les études d'IRMf et qui sont impliquées dans les troubles de la mémoire de reconnaissance à la suite de lésions cérébrales), des réponses comportementales (effectuées par l'homme et par l'animal) et de l'expérience subjective (que l'homme peut rapporter) (Voss & Paller, 2010 ; Figure 41).

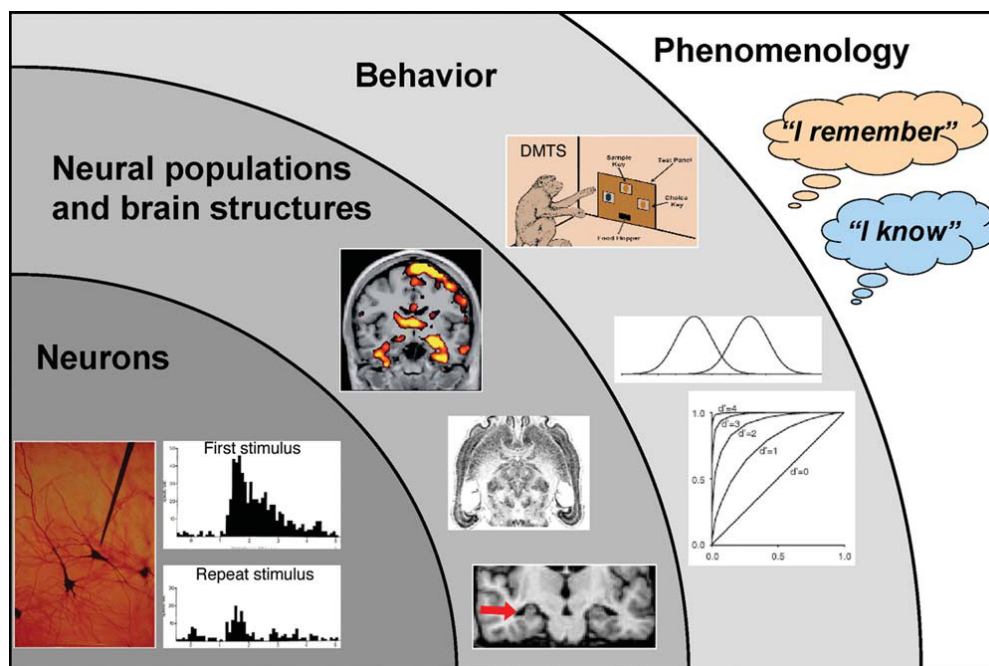


Figure 41. Les différents niveaux dans l'étude de la mémoire de reconnaissance (D'après Voss & Paller, 2010)

En référence à la Figure 41, il est ainsi important de noter que la diversité des modèles proposés tient aussi au fait que chacun se situe à des niveaux d'analyses plus ou moins différents, prenant en compte différentes parties de données. Ces niveaux sont de nature très différentes, et réussir s'accorder sur l'organisation anatomo-fonctionnelle du LTI par exemple ou sur la familiarité et la recollection nécessitera certainement d'intégrer l'ensemble des résultats sur l'ensemble de ces niveaux.

4. Approche temporelle des processus de la mémoire de reconnaissance

Le débat sur l'implication fonctionnelle des régions du LTI pour la familiarité et la recollection a concentré une grande part de la recherche sur le substrat neuronal des processus de la mémoire de reconnaissance (voir Figure 41). Pourtant, si la dissociation recollection/familiarité aurait pu aider à préciser la nature des troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer débutante, les résultats à ce propos restent débattus (voir « L'hypothèse d'une atteinte fonctionnelle mesurable et spécifique au stade sous-hippocampique », p. 43 et suivantes). Alors que de nouvelles approches sont donc requises, un aspect important de l'étude de la mémoire de reconnaissance peut être considéré : le décours temporel. Comme en témoigne l'illustration de la Figure 42, la dimension temporelle des processus de familiarité et de recollection est présente dans la littérature, y compris dans l'étude de leur substrat neuronal (ex : toute première propriété définissant les systèmes périrhinal et hippocampique avant de leur associer respectivement la familiarité et la recollection dans Brown & Aggleton, 2001 ; Figure 42). Pourtant, les études comportementales ne sont pas claires concernant la vitesse de ces processus.

Table 1 | **Perirhinal and hippocampal temporal lobe systems: summary of putative differences**

	Perirhinal system	Hippocampal system
Properties	Rapid Automatic Non-effortful Single trial Single item Familiarity and recency discrimination components of recognition memory 'Knowing' rather than 'remembering' prior occurrence Probably economical in number of neurons required	Slower Associational Multi-item Spatial Episodes/events Recollective aspects of recognition memory 'Remembering' rather than 'knowing' prior occurrence Much richer and more powerful in capabilities and correspondingly likely to require the involvement of far more neurons

Figure 42. (Extrait et modifié de Brown & Aggleton, 2001) La dimension temporelle des processus de familiarité et de recollection est présente dans la littérature, y compris dans l'étude de leur substrat neuronal. Dans cette table, par exemple, résumant les propriétés supposées des systèmes périrhinal et hippocampique de la revue de Brown & Aggleton (2001), la toute première propriété de ces systèmes est justement la vitesse, avant même de leur associer respectivement (dans le cadre de cette revue) la familiarité et la recollection.

Le processus de familiarité est historiquement défini comme rapide et automatique, en comparaison de celui de recollection qui serait plus long et contrôlé (Atkinson et al., 1974 ; Mandler, 1980 ; Brown & Aggleton, 2001, etc.). Ces propriétés soulignent donc que ces

processus ne sont pas équivalents dans la dimension temporelle. Dès lors, la question de la vitesse de ces processus – qui peut être définie comme le temps séparant l'évènement déclencheur (ici la perception du stimulus par la rétine) de l'effet produit par le processus considéré – apparaît clé pour les comprendre. Dans cette partie, les principaux résultats comportementaux sur la vitesse de la mémoire de reconnaissance sont présentés. Une méthode originale, issue d'un domaine adjacent, et prometteuse pour l'étude du décours temporel de la mémoire de reconnaissance, est alors présentée.

4.1. De la chronométrie mentale à la distinction des processus de la mémoire de reconnaissance

Comme le souligne Stanislas Dehaene dans *Vers une science de la vie mentale*, l'ancrage de la pensée dans la biologie du cerveau implique que les principes d'organisation du vivant contraignent notre vie mentale. La vitesse de nos opérations mentales et apprentissages est ainsi contrainte par la vitesse de propagation des signaux électriques et des transitions moléculaires des récepteurs membranaires de notre cerveau. Dès 1850, Von Helmholtz a pu établir que la vitesse de l'influx nerveux était de seulement quelques dizaines de mètres par secondes. Inspiré par ces travaux, Fransiscus Donders, en 1865, introduit la *chronométrie mentale* et démontre que les opérations mentales sont affectées par cette conduction relativement lente. A l'aide de la méthode de soustractions des temps de réaction, il parvient à montrer que les opérations mentales sont décomposables en une somme d'étapes lentes chacune de plusieurs dizaines de millisecondes. Dans le domaine de la mémoire, un résultat phare dans la lignée de ces travaux est celui de Sternberg (1966), qui montre que dans la mémoire de reconnaissance à court-terme, les temps de réaction augmentent linéairement avec la taille de la liste. De façon élégante, ce résultat montre ainsi qu'un processus interne sériel –parcourant probablement les éléments de la liste apprise – est mis en œuvre pour permettre de déterminer si l'élément présenté est contenu dans la liste ou non.

En 1971, Juola et coll. examinent différents facteurs (effet de répétition, longueur de la liste, etc.) influençant les temps de réaction et la performance dans des tests de mémoire de reconnaissance verbale. Leurs observations conduisent les auteurs à proposer pour la première fois que deux processus pourraient être à l'origine des résultats : un processus rapide permettant à discriminer les mots anciens des mots nouveaux, et un processus plus long de

recherche étendue dans la liste mémorisée, qui se déclencherait dans le cas de l'échec du premier ; processus qui bien sûr seront nommés familiarité et recollection par la suite.

4.2. Les années 80s-90s : étude de la vitesse de la mémoire de reconnaissance

L'approche temporelle de la mémoire de reconnaissance est donc à l'origine de la première dissociation des deux processus de la mémoire de reconnaissance. Si les premières études s'intéressent à la mesure du temps de réaction moyen des réponses données lors de la phase de reconnaissance de tâches classiques de reconnaissance, de nouveaux paradigmes furent introduits pour investiguer plus finement les propriétés temporelles de la mémoire de reconnaissance.

4.2.1. Le paradigme SAT

Un paradigme majeur développé pour étudier le déroulement temporel des réponses comportementales de la mémoire de reconnaissance est le paradigme SAT, pour '*Speed-Accuracy Tradeoff*' (signifiant '*Compromis vitesse/précision*' en anglais). Ce paradigme consiste à introduire différentes contraintes temporelles pour répondre, permettant de distribuer la performance à la tâche en fonction du temps de réaction. En pratique, le participant a pour consigne de répondre dès la survenue d'un *lag* (signifiant 'décalage temporel' en anglais) indiqué par un signal sonore. Plusieurs *lags* sont utilisés dans ce paradigme, permettant l'analyse du tracé de la courbe SAT représentant la performance de l'ensemble des réponses associées à chaque valeur de lag en fonction du temps de réaction (Figure 43). La courbe obtenue montre alors trois phases. Lors de la première phase, la performance est au niveau de la chance, le temps du lag est trop court pour pouvoir répondre correctement. Puis, lors d'une seconde phase, les réponses correctes deviennent possibles et la performance décolle du niveau de chance, pour rejoindre une performance-limite, troisième phase, qui correspond à la performance obtenue sans contraintes temporelles.

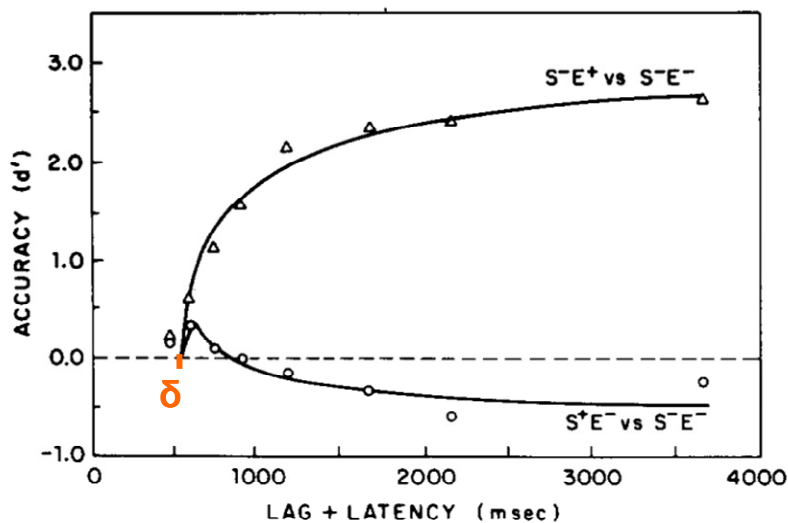


Figure 43. Illustration de courbes SAT (extrait et modifié de Doshier et al., 1984). Chaque point (triangles et ronds) représente l'ensemble des réponses faites pour un lag donné ; son abscisse est définie par le temps du lag additionné de la moyenne du temps de réaction séparant les réponses du lag ; son ordonnée correspond à la performance moyenne de ces réponses. La courbe du haut (triangles) correspond à une condition de reconnaissance d'item (E^+ vs E^-), tous sémantiquement distincts (S^-) : la tâche devient possible à partir d'un certain moment (la courbe se sépare du niveau de la chance) avant d'atteindre son seuil de possibilité (la courbe atteint son asymptote). La courbe du bas (ronds) correspond à une condition de distinction de leurres sémantiquement reliés (S^+ vs S^-). Temporellement, deux phases peuvent être observée : d'abord le temps ne suffit pas et les items leurres sont pris pour des items anciens (la courbe se sépare au-dessus du niveau de la chance) ; puis, la tâche devient possible (et la courbe redescend dessous le niveau de la chance, qui est la performance attendue). Le paramètre x -intercept (δ , en orange) est une estimation (voir texte) et correspond au moment à partir duquel la performance commence de dépasser le niveau de la chance.

Cette courbe est bien modélisée par une fonction de croissance exponentielle rejoignant une limite (Doshier, 1976), mais aussi par le modèle de la marche aléatoire (Ratcliff, 1978, 1980 ; Gronlund & Ratcliff, 1989, etc.). Ces modèles dépendent en particulier de trois paramètres qui décrivent ces courbes : le x -intercept, temps de réaction auquel la performance commence à dépasser le niveau de la chance, la *pente*, qui correspond à la pente de la courbe SAT au point x -intercept, et la *performance-limite* qui correspond à la performance obtenue sans contraintes temporelles. Dans une approche temporelle de la vitesse des processus, le x -intercept indique une valeur particulièrement intéressante. En effet, cette valeur correspond au *temps théorique* à partir duquel la tâche est possible. Dans les tâches de reconnaissance d'items, cette valeur est entre ~350 ms et ~600 ms (Doshier, 1984; Gronlund & Ratcliff, 1989 ; Hintzman & Curran, 1994, Mulligan & Hirshman, 1995 ; 1997; Hintzman & Caulton, 1997;

Gronlund, Edwards, & Ohrt, 1997 ; Hintzman, Caulton, & Levitin, 1998; McElree, Dolan, & Jacoby, 1999 ; Rotello & Heit, 2000 ; Boldini, Russo, & Avons, 2004; Boldini, Russo, Punia, & Avons, 2007; Goëthe & Oberauer, 2007;).

Afin d'estimer les effets de différentes manipulations sur le décours temporel du processus de recollection, le paradigme SAT a été aussi appliqué à des tâches de mémoire de reconnaissance de source ou de paires d'items. Dans ces tâches, la valeur du x-intercept est entre ~460 ms et ~650 ms (Doshier, 1984; Gronlund & Ratcliff, 1989; Hintzman & Curran, 1994 ; Mulligan & Hirshman, 1995 ; Gronlund et al., 1997; Hintzman & Caulton, 1997; Hintzman et al., 1998; McElree, Dolan, & Jacoby, 1999; Rotello & Heit, 2000). Ces résultats suggèrent que la recollection serait plus lente que la familiarité.

Néanmoins, il est à noter que ces intervalles de valeurs représentent une grande variabilité. De plus, certaines limites sont inhérentes à cette méthode : la courbe SAT, correspond à une distribution en 'paquet' des performances (un paquet par réponses suivant un lag donné), et non à une distribution continue des valeurs, et le x-intercept, est une valeur estimée à partir d'un modèle et correspond à une valeur de temps à laquelle la performance est toujours au niveau de la chance. Enfin, à notre connaissance, aucune étude utilisant le paradigme SAT n'a utilisé de stimuli visuels. Ces données mériteraient d'être au moins étendues à des stimuli visuels, et déterminer une valeur du premier temps de réaction à laquelle la performance est fiable, serait particulièrement intéressante.

4.2.2. Expérience avec TR (90s)

Opposer les performances aux tâches de reconnaissance d'item à celles obtenus dans des tâches de mémoire associative ou de source pour évaluer respectivement la familiarité et la recollection a montré ses limites (voir plus haut, p. 135). Une stratégie particulièrement intéressante au regard de l'approche temporelle des processus de la mémoire de reconnaissance a par conséquent été de dissocier les contributions respectives de la familiarité et de la recollection, tout en enregistrant le temps de réponse des participants (Yonelinas & Jacoby, 1994).

Dans la première expérience de cette étude, la phase d'encodage consistait à apprendre une liste de mots, un mot sur deux étant présenté dans la modalité visuelle, le reste des mots dans la modalité auditive. Lors de la phase de reconnaissance, pour la première moitié de la liste (cible et distracteurs), la tâche consistait alors à répondre oui ou non à la question « Avez-vous vu ce mot ? ». Pour la seconde moitié de la liste, la question était « Avez-vous entendu

ce mot ? ». De cette façon, trois types de réponses pouvaient être distinguées : les réponses correctes sur le mot et sur la modalité dans laquelle il avait été présenté (réponses affiliées à la condition inclusive ; voir p. 95 et suivantes pour la description du paradigme PDP), les réponses correctes sur le mot mais pas sur la modalité dans laquelle il avait été présenté (condition exclusive), et les réponses incorrectes (condition nouveauté). Au total 480 mots étaient à reconnaître parmi 240 distracteurs pour chaque participant.

En agrégeant toutes les réponses par intervalles ou 'bin' de 200 ms, il était alors possible de calculer pour chaque bin la probabilité de familiarité et celle de recollection utilisant les équations de la PDP (Jacoby, 1991) et ainsi tracer ces deux courbes en fonction du temps (Figure 44). Les résultats ont alors révélé un avantage de la familiarité sur la recollection à être utilisée pour les réponses les plus rapides. En revanche, les deux processus contribuaient autant sur toute l'échelle de temps et en particulier autant à partir de ~1000 ms.

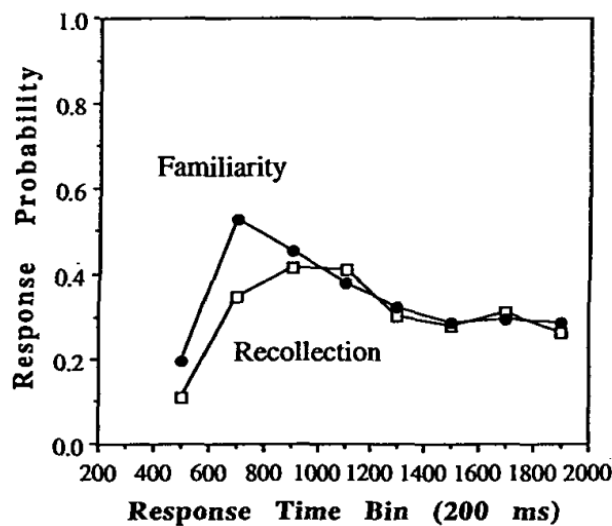


Figure 44. Distribution de la familiarité et de la recollection estimés sur des bins de 200 ms dans un paradigme PDP (d'après Yonelinas et al., 1994). Ces résultats montrent un avantage de la familiarité sur la recollection pour les réponses les plus rapides. Les deux processus contribuent autant sur toute l'échelle de temps et en particulier autant à partir de ~1000 ms.

Ces données toutefois souffrent d'une faible résolution temporelle (précision à 200 ms et premier point correspondant à toutes les réponses inférieures à 600 ms). Pourtant, cette méthode originale et prometteuse n'a que très peu été utilisée par la suite (ces résultats sont toutefois répliqués dans la deuxième expérience de la même étude), et mériterait d'être approfondie.

4.3. Les années 90s-2000s : paradigme RDP et combinaison avec le paradigme RK

4.3.1. Le paradigme RDP

Le paradigme RDP (pour '*Response Deadline Procedure*', signifiant '*Procédure de temps-limite pour la réponse*' en anglais) consiste en une simplification du paradigme SAT, ne conservant qu'une contrainte temporelle par condition (ex : Reed, 1973 ; Ellis et al., 1990). En faisant varier le *temps-limite de réponse* de cette contrainte temporelle, l'expérimentateur peut ainsi contrôler le temps autorisé pour reconnaître un stimulus. En effet, la familiarité étant supposée être plus rapide que la recollection (Juola et al., 1971 ; Atkinson et al., 1974), il a été avancé que ce paradigme pourrait fournir un moyen de séparer les deux composantes de la reconnaissance. Typiquement le paradigme RDP présente deux conditions pour une même tâche de reconnaissance, pour deux *temps-limites de réponse* : un court et un long. Le premier réduisant l'opportunité d'utiliser les processus contrôlés, privilégierait des réponses basées sur la familiarité, le second, favorisant des réponses de reconnaissance basées sur la recollection (Hintzman & Curran, 1994 ; Toth, 1996 ; Jacoby et al., 1998 ; McElree et al., 1999 ; Joordens & Hockley, 2000).

Cette méthode a permis de montrer des dissociations en faveur des modèles duaux de la mémoire de reconnaissance (ex : Toth, 1996). Néanmoins, seule elle a aussi montré ses limites. En effet, différentes manipulations (effet de présentation préalable, effet du niveau de traitement à l'encodage) affectent les performances de reconnaissance pour des temps-limite de réponses longs, mais aussi dès les conditions utilisant des temps-limite de réponses courts (Ellis et al., 1990 ; Toth, 1996 ; Gardiner et al., 1999 ; Konstatinou et al., 2005). Aussi à ce stade, il n'était pas clair si les réponses rapides affectées par ces manipulations étaient celles basées sur la familiarité ou bien les réponses basées sur une recollection pouvant intervenir dès les temps-limites courts.

4.3.2. Inclusion du paradigme RK au paradigme RDP

La combinaison du paradigme RDP avec des paradigmes comme le paradigme RK – qui permet d'estimer, indépendamment de la vitesse, familiarité et recollection dans la même tâche de reconnaissance – a permis d'éclaircir ces ambiguïtés. Dans ces études, comme dans le paradigme RK classique, le questionnaire RK est proposé après une réponse de type 'ancien' du participant. Il fut ainsi mis en évidence que les temps-limites courts comme les

temps-limites longs ont un effet sur la proportion de réponses de type 'R' (reconnaissance de l'item accompagnée de la récupération de détails du contexte d'encodage) comme sur la proportion de réponses de type 'K' (reconnaissance d'item basée simplement sur un sentiment de familiarité) (Gardiner et al., 1999 ; Konstantinou & Gardiner, 2005). Ce résultat montre donc que des réponses de recollection sont aussi possibles relativement précocement.

Un effet de la manipulation du niveau de traitement à l'encodage (encodage profond ou superficiel) avait été observé sans limite temporelle sur la proportion de réponses 'R', mais pas sur celles de type 'K' (Gardiner et al., 1996). De façon intéressante, par la suite cet effet s'est montré valide dès les temps-limites courts, soulignant une contribution rapide de la recollection (Gardiner et al., 1999 ; Konstantinou et al., 2005 ; à noter que pour le temps-limite court les réponses étaient à donner tout de suite après un signal à 500 ms dans le cas de la première étude, et juste avant 700 ms dans le cas de la seconde). Ces résultats proviennent d'études sur du matériel verbal (Gardiner et al., 1999) comme sur des visages célèbres (Konstantinou & Gardiner, 2005) et des résultats similaires ont été reproduits sur des images, en manipulant cette fois la congruence de la taille de présentation de l'image à la reconnaissance, avec la taille de présentation à l'encodage (Gardiner et al., 2005). Aussi, cet effet ne dépendrait pas d'un type de stimulus spécifique. Ces résultats suggèrent donc qu'une recollection serait possible rapidement et relativement automatiquement, contredisant l'hypothèse théorique identifiant la recollection à un processus contrôlé, relativement lent.

En général, les études comportementales portant sur les vitesses des processus de recollection et de familiarité ne s'accordent donc pas pour montrer que la familiarité est plus rapide que la recollection, et au moins deux hypothèses coexistent. Une première hypothèse consiste à considérer la familiarité et la recollection comme deux processus indépendants, contribuant dès les premières réponses à la mémoire de reconnaissance. Une deuxième hypothèse au contraire propose que la familiarité soit un processus plus rapide que la recollection et contribuerait donc plus tôt que la recollection à la mémoire de reconnaissance. Enfin, une troisième hypothèse est que les processus contribuent à la mémoire de reconnaissance dès les premières réponses, mais en culminant chacune à des temps différents.

Hypothèses du déroulé temporel de la contribution de la familiarité et de la recollection

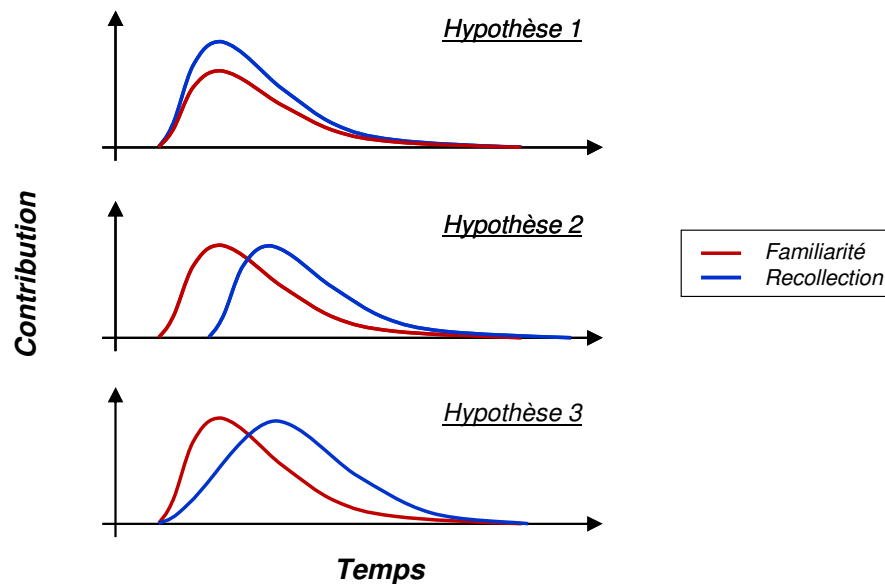


Figure 45. Hypothèses du déroulé temporel de la contribution e la familiarité et de la recollection.

Pour tester ces hypothèses, il apparaît donc crucial de disposer d'outils précis pour évaluer la vitesse de ces processus. En effet, les études précédentes utilisant les paradigmes SAT et RDP ont montré que ces deux processus contribueraient très tôt à la mémoire de reconnaissance, dans des temps inférieurs à 700 ms. Si ces processus sont dissociés, et en particulier temporellement, des méthodes d'évaluation de la vitesse des processus plus précises encore que les méthodes précédentes sont nécessaires.

4.4. Une approche originale : l'étude du temps de réaction minimum

Dans une approche temporelle, la présentation d'un stimulus déclenche une série de processus cognitifs qui nécessitent chacun des temps différents pour s'exprimer. Habituellement, la vitesse de ces processus est évaluée en mesurant les temps de réaction moyen des participants à une tâche reposant directement sur le processus d'intérêt. Même si le calcul est fait pour différentes contraintes, c'est aussi ce qui est fait dans le paradigme SAT. Dans le paradigme RDP, la notion de vitesse n'existe plus directement, la mesure d'intérêt sera une performance vis-à-vis d'un temps (le temps-limite) fixé comme contrainte. L'approche de la distribution des temps de réaction, représentant le pourcentage de réponse pour les différents intervalles

de temps de réponse, est intéressante, mais est limitée quand il s'agit de caractériser la vitesse du processus considéré. En effet, mis à part le temps de réaction moyen (parfois le temps de réaction médian), la valeur du pic de la distribution peut être choisie. Cependant, les réponses précédant cette valeur principale sont aussi des réponses valides, et indiquent que le processus peut être plus rapide que ces valeurs « centrales ». Dans la perspective d'une éventuelle dissociation des vitesses de la familiarité et de la recollection, cette imprécision est probablement la source des résultats contradictoires reportés plus haut. Quelle mesure pourrait permettre une estimation plus fine de la vitesse des processus ?

4.4.1. Le principe du temps de réaction minimum

Ma thèse, effectuée en co-direction, s'est déroulée dans deux laboratoires : l'INS (Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille) spécialisée notamment de la maladie d'Alzheimer et le CerCo (Centre de Recherche Cerveau & Cognition, Toulouse), spécialisé dans le traitement visuel. Depuis une dizaine d'année, le CerCo, a développé une expertise particulière dans l'étude comportementale de l'approche temporelle des processus cognitifs. En particulier, s'inspirant de travaux en électrophysiologie sur les potentiels évoqués, une mesure du temps de réaction minimum (TRmin) fut introduite afin d'estimer le temps le plus court qui est nécessaire à effectuer une tâche donnée, ou, dit autrement, le premier instant à partir duquel la tâche devient possible (ex : Rousselet et al., 2003).

En pratique, la tâche consiste en un paradigme de type '*Go/No-Go*', c'est-à-dire que le participant répond positivement seulement (typiquement en relâchant le bouton d'un boîtier-réponse) ou ne répond pas. Les temps de réaction des réponses correctes (vrais positifs ou '*Hits*' en anglais) et des réponses incorrectes (faux positifs ou '*False alarms*' (FA) en anglais) sont enregistrés pour de très nombreux essais. Plus nombreux seront les essais, plus les distributions des deux types de réponses pourront alors être représentées pour des intervalles de temps petits en maintenant une bonne précision. Le TRmin est alors défini comme le premier intervalle de temps dans lequel les réponses correctes sont significativement plus nombreuses que les réponses incorrectes (Rousselet et al., 2003 ; Fabre-Thorpe et al., 2011 ; Figure 46). Puisque de nombreux intervalles consécutifs sont ainsi testés, un premier intervalle pourrait par hasard être significatifs (problème de comparaisons multiples). Aussi, il est généralement pris comme critère que le premier intervalle significatif est considéré comme le TRmin, s'il est lui-même suivi d'un certain nombre d'intervalles consécutifs montrant la significativité.

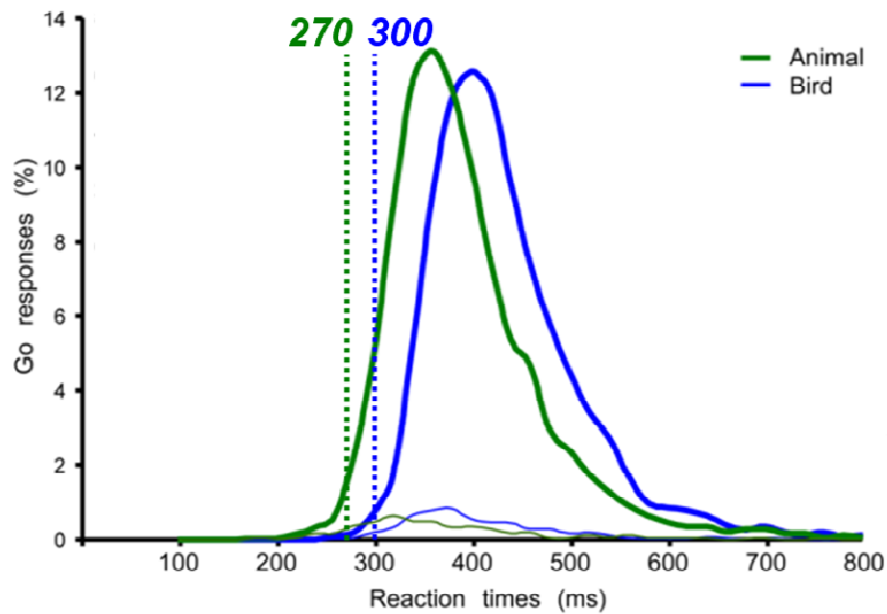


Figure 46. Temps de réaction minimum (TR_{min} , en pointillé) observés pour deux tâches différentes, et distribution des réponses correctes (ou 'Hits', traits épais) et incorrectes (ou 'FAs', traits fins). (Extrait et modifié de Macé et al., 2009)

Le TR_{min} se distingue du x-intercept issu du paradigme SAT pour plusieurs raisons. La principale raison est que le x-intercept correspond à un temps auquel la performance est toujours au niveau de la chance (puisque c'est l'instant où la courbe SAT estimée se sépare du niveau de la chance). Le TR_{min} au contraire correspond à un temps auquel la performance est possible (puisque c'est le premier intervalle de temps dans lequel la tâche est significativement réalisée). De plus, le x-intercept est estimé, à partir d'un modèle, sur une courbe constituée d'agrégats de temps de réaction établis à travers différentes conditions (les différents lags), tandis que le TR_{min} est un paramètre calculé pour une condition donnée, se basant sur une distribution continue des temps de réaction. Ainsi, le TR_{min} n'est pas une valeur absolue, mais statistique (et dépendra donc de la puissance statistique disponible), et a donc l'intérêt d'indiquer une valeur empirique réelle ne dépendant pas d'un modèle. De cette façon, elle représente une information clé sur laquelle on peut raisonner quant au temps à partir duquel il est possible de faire la tâche.

4.4.2. Résultats obtenus par le passé et limites

Cette méthode a été développée dans le cadre du traitement perceptuel de l'objet. Ainsi, elle a par exemple permis de montrer qu'il est plus rapide de détecter qu'une image contient un

animal (niveau superordonné), que de détecter qu'elle contient un oiseau (niveau basique, Macé et al., 2009 ; Figure 46). Dans ce domaine, ce résultat a pu être particulièrement intéressant, car il s'opposait à un modèle, le modèle de Rosch (1976), qui proposait que le traitement de l'objet visuel commence (et donc soit le plus rapide) au niveau basique, c'est-à-dire au niveau du point d'entrée lexical (une image présentant un oiseau sera plutôt décrite comme contenant un « oiseau », plutôt qu'un « animal », définissant le point d'entrée lexical au niveau basique (oiseau) et non au niveau superordonné (animal) ; Jolicoeur et al., 1984). En fait, une explication possible de cette contradiction tiendrait à la nature des tâches utilisées. Dans un cas celles-ci étaient de nature plus lexicale (les tâches en faveur du modèle de Rosch ont généralement impliqué des tâches de dénomination ou de vérification de catégorie) et conduisait à des temps de réaction longs, tandis que dans l'autre cas, elles étaient de nature plus perceptuelles (la tâche de go/no-go de Macé et al., 2009, avec la consigne de répondre le plus vite possible à la catégorie cible à l'aide de son doigt, n'avait aucune demande lexicale) et conduisait à des traitements plutôt courts (Fabre-Thorpe et al., 2011). De nombreux travaux de l'équipe de Thorpe et Fabre-Thorpe sont basés sur ce type d'approche (ex : Van Rullen et al., 2001a ; Rousselet et al., 2003 ; Joubert et al., 2007, etc.). En outre, la méthode du TRmin donne une valeur quantitative du temps le plus court qui est nécessaire pour effectuer une tâche et, dans ce sens, fournit des contraintes fortes sur les processus neuronaux qui supportent ce type de tâche.

Cet exemple est intéressant car il illustre l'intérêt de contraindre les participants à répondre le plus vite possible, afin d'évaluer les processus directement nécessaires à effectuer la tâche.

Deux études récentes ont utilisé à leur tour cette approche dans des tâches de mémoire de reconnaissance de visages familiers (Ramon et al., 2010) ou célèbres (Barragan-Jason et al., 2012). Les deux études rapportent des temps de réaction minimum calculés à travers tous les participants (c'est-à-dire en cumulant les données de tous les participants comme un seul méta-participant) similaires, autour de 380 et 390 ms. Toutefois, les TRmin calculés par participant montraient une grande variabilité (Barragan-Jason et al., 2012 : *moyenne* = 500 ms, *écart-type* = 199 ms). De plus, certains participants montraient pour leur valeur de TRmin (c'est-à-dire le temps le plus court auquel ils se montraient capable d'effectuer la tâche) des valeurs très lentes (pouvant aller jusqu'à près de 700 ms). En particulier, ces valeurs étaient ainsi parfois supérieures aux temps-limites courts des paradigmes RDP, conditions dans lesquels les participants pouvaient montrer pourtant de bonnes performances. Ces résultats

suggèrent que dans les tâches de mémoire de reconnaissance, les participants utiliseraient spontanément des processus non-nécessaires.

Le développement de nouvelles méthodes permettant d'estimer plus directement les processus strictement nécessaires pour effectuer la tâche semble requis. Mais comment contraindre les participants à utiliser une stratégie minimisant l'emploi de processus non-nécessaires ? Et à l'aide d'une telle méthode, serait-il possible d'estimer et différencier la vitesse de la mémoire de reconnaissance basée sur la familiarité et de celle basée sur la recollection ?

Problématique de la thèse

A ce jour, la nature précise des premières modifications cognitives survenant aux débuts de la maladie d'Alzheimer reste mal connue (ex : Didic et al., 2011). La mémoire de reconnaissance visuelle est atteinte très tôt dans la maladie (ex : Barbeau et al., 2004). Capacité de déterminer qu'un item a déjà été rencontré précédemment, cette forme de mémoire reposerait sur deux processus : la familiarité et la recollection (Mandler, 1980). Actuellement, les études évaluant ces processus au début de la maladie d'Alzheimer ne s'accordent pourtant pas pour déterminer si la familiarité est atteinte avant la recollection ou non (Algabarel et al., 2012 ; Wolk et al., 2013 ; Hudon et al., 2009 ; Serra et al., 2010). Si l'on souhaite, mieux comprendre la nature des premières modifications cognitives caractérisant la forme mnésique de la MA, il apparaît essentiel en un premier temps de pouvoir mener une évaluation précise des processus de familiarité et de recollection en général, afin à terme de l'évaluer au début de la MA.

La familiarité est considérée comme étant rapide et automatique et la recollection plus lente et contrôlée (Juola et al., 1971 ; Brown & Aggleton, 2001). Pourtant à ce jour, les études expérimentales ne permettent pas de déterminer si la familiarité contribue plus rapidement que la recollection à la mémoire de reconnaissance ou si les deux processus y contribuent de façon indépendante et simultanée (Juola et al., 1971 ; Doshier, 1984 ; Grolund & Ratcliff, 1989 ; Yonelinas et al., 1994 ; Gardiner et al., 2005). Formulant l'hypothèse que, disposant d'outils méthodologiques assez précis, la familiarité sera plus rapide que la recollection, quelle méthode permettrait d'évaluer finement la vitesse de la familiarité et de la recollection ? Le développement d'une nouvelle méthode et la caractérisation des limites de l'approche temporelle de la MRV fait l'objet de la première partie.

Dans un second temps, une question que nous étudions dans ce travail de thèse est celle de l'ordre dans lequel la familiarité et la recollection sont atteints au début de la maladie d'Alzheimer. Les dégénérescences neurofibrillaires de la maladie débutent dans les structures sous-hippocampiques avant de se propager vers l'hippocampe, puis vers le reste du cerveau (Braak & Braak, 1993). Les structures sous-hippocampiques ont montré un rôle spécifique pour la familiarité (ex : Bowles et al., 2007), quand l'hippocampe était essentiel à la recollection (Bastin et al., 2004 ; Aggleton et al., 2005 ; Turriziani et al., 2008 ; Bowles et al., 2010). Chez des patients à risque de conversion, la familiarité devrait donc être la première

PREMIERE PARTIE : ETAT DE L'ART

affectée. De plus, si la familiarité contribue plus rapidement que la recollection à la mémoire de reconnaissance, l'étude des réponses les plus rapides devrait privilégier l'utilisation de la familiarité, et donc les patients à risque de conversion devraient montrer des performances affectées à ce type de tâche. Enfin, il serait intéressant, à terme, de corrélérer ces scores aux atrophies sous-hippocampiques et hippocampiques observées chez ces patients. Sans prétendre répondre entièrement à ces questions, mon travail de thèse s'attache à explorer au travers de deux études des éléments pour progresser sur ces points.

DEUXIEME PARTIE : DONNEES EXPERIMENTALES

Chapitre 1 : la vitesse de la mémoire de reconnaissance

1. **Article 1** (publié en 2012 dans *Visual Cognition*, 1^{er} auteur)
2. **Article 2** (publié en 2013 dans *Frontiers in Psychology*, 2^e auteur)
3. **Article 3** (en préparation, 1^{er} auteur)

Chapitre 2 : atteinte au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer

1. **Article 4** (en cours de rédaction, 1^{er} auteur)
3. **Article 5** (en préparation, 1^{er} auteur)

Chapitre 1 : Processus et vitesse de la mémoire de reconnaissance visuelle

Ce chapitre présente trois études expérimentales. Ces études ont introduit et utilisé une nouvelle procédure (la SAB, pour 'Speed and Accuracy Boosting') dans le but d'évaluer la vitesse la plus rapide de la mémoire de reconnaissance visuelle, de ses processus et d'un autre type de reconnaissance visuelle (la reconnaissance top-down). Nous verrons comment cette nouvelle approche et ses résultats permettent de mieux caractériser la mémoire de reconnaissance visuelle.

Etude 1. Mesurer la vitesse de la mémoire de reconnaissance visuelle : la procédure SAB

Article 1

“The speed of visual recognition memory”

Besson et al., 2012

Publié dans *Visual Cognition*

Introduction :

La mémoire de reconnaissance visuelle est supposée reposer sur deux processus : la familiarité et la recollection. Le premier est généralement considéré comme rapide et automatique, tandis que le second serait plus lent et contrôlé. Pourtant, la vitesse respective à laquelle chacun des processus contribue à la mémoire de reconnaissance visuelle reste mal connue. L'approche des temps de réaction minimum qui existait pour la catégorisation visuelle rapide (Rousselet et al., 2003 ; Fabre-Thorpe, 2011) avait été étendue à l'étude de la mémoire de reconnaissance (Ramon et al., 2010 ; Barragan-Jason et al., 2012). Néanmoins, les temps de réaction minimum rapportés montraient une grande variabilité avec des valeurs pour certains participants largement supérieures aux performances observées dans des paradigmes comme la RDP, suggérant que les participants utilisent spontanément des processus automatiques non-nécessaires.

Méthode :

Afin de contraindre les participants à utiliser leur stratégie la plus rapide, une nouvelle méthode est introduite : la procédure SAB ('Speed and Accuracy Boosting Procedure'), consistant à introduire un temps-limite très précoce pour répondre, puis à calculer le temps de réaction minimum des réponses. Afin de déterminer la vitesse strictement minimum à la mémoire de reconnaissance visuelle, ce temps-limite a été abaissé progressivement de 600 à 500, puis 400 ms. Plusieurs types de stimuli visuels ont été testés séparément : des visages célèbres (ne nécessitant pas de phase d'encodage), des images d'objets (facilement verbalisables) et des images abstraites (difficilement verbalisables). Enfin, afin d'estimer la vitesse de la familiarité et de la recollection, un questionnaire RK modifié a été combiné à la procédure SAB.

Résultats :

La procédure SAB a bien été réalisée par les participants et un nombre très satisfaisant de participants obtiennent un TRmin (en particulier avec des objets visuels). La variabilité des TRmin est apparue plus compressée que les études précédentes qui n'utilisaient pas de contrainte temporelle (Barragan-Jason et al., 2012). La vitesse de la mémoire de reconnaissance visuelle montre une limite incompressible aux alentours de 370 ms, quel que soit le type de stimulus testé. De plus, jusqu'à 420 ms, les réponses étaient exclusivement accompagnées d'un sentiment de familiarité. Dès 420 ms, les réponses commençaient à pouvoir être accompagnées subjectivement de recollection, mais globalement, la procédure SAB avec un temps-limite à 600 ms s'est montrée évaluer majoritairement (73%) des réponses basées sur un sentiment de familiarité.

Discussion :

Cette étude valide la nouvelle procédure SAB qu'elle introduit. De plus, elle a permis de valider la vitesse la plus rapide observée précédemment de ~370 ms et montre que cette limite est incompressible. Enfin, pour la première fois, une étude comportementale montre que la familiarité est plus rapide que la recollection en fournissant des valeurs quantatives de la vitesse de ces processus. Ces temps très précoces, fournissent des contraintes fortes sur les mécanismes neuronaux supportant la mémoire de reconnaissance visuelle, et suggèrent en particulier que les réponses les plus rapides, basées sur la familiarité, puissent ne reposer que sur la voie visuelle ventrale.

The speed of visual recognition memory

Gabriel Besson^{1,2}, Mathieu Ceccaldi^{3,4}, Mira Didic^{3,4}, and Emmanuel J. Barbeau^{1,2}

¹Université de Toulouse, UPS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, France

²CNRS, CerCo, Toulouse, France

³APHM, Service de Neurologie et Neuropsychologie, CHU La Timone, Marseille, France

⁴Institut de neurosciences des systèmes, Inserm UMR1106, Aix-Marseille Université, Marseille, France

Two processes are thought to support visual recognition memory (VRM): Familiarity and recollection. The former is generally considered to be faster. However, the relationship between the precise onset of the two processes is unclear. Here, we use a novel paradigm, the SAB (Speed and Accuracy Boosting procedure) that constrains participants to use their fastest strategy and provides a continuous distribution of their reaction times. We show that fast recognition occurs as early as ~370 ms, a limit that appears incompressible whatever types of stimuli were used. In a second experiment, running the SAB in conjunction with a modified version of the remember/know paradigm, we show that responses up to ~420 ms are based solely on familiarity. These time limits of 370 ms and 420 ms provide strong constraints on the neural mechanisms underlying VRM and suggest that the fastest, familiarity-based, responses could rely on the visual ventral stream only.

Keywords: Faces; Objects; Reaction time; Visual recognition memory; Visual ventral stream.

Visual recognition memory (VRM) is the ability to judge if an item has previously been encountered. This ability is thought to rely on the contribution of two distinct processes: Familiarity and recollection (Mandler, 1980; Yonelinas, 2002). Familiarity is based on the mere feeling

Please address all correspondence to Gabriel Besson, CNRS CERCO UMR 5549, Pavillon Baudot CHU Purpan, BP 25202, 31052 Toulouse Cedex, France. E-mail: besson@cerco.ups-tlse.fr

GB was funded by the “Fondation Santé, Sports et Développement Durable” of Aix-Marseille Université, France.

© 2012 Psychology Press, an imprint of the Taylor & Francis Group, an Informa business
<http://www.psypress.com/viscog> <http://dx.doi.org/10.1080/13506285.2012.724034>

that an item has previously been experienced. Recollection-based recognition on the other hand relies on the retrieval of specific contextual details. Familiarity, which is reported to be automatic and rapid, in contrast to the effortful and times consuming recollection, could represent an evolutionary advantage to generate efficient and rapid reactions to novelty (Brown & Aggleton, 2001).

Knowledge about the general properties of the human VRM system is important. For example, the fact that humans can store and recognize thousands of pictures in a few hours (Brady, Konkle, Alvarez, & Oliva, 2008; Standing, 1973) suggests that it is a critical cognitive system and raises questions regarding the underlying mechanisms (Bogacz, Brown, & Giraud-Carrier, 2001). If speed is such a specific feature of VRM, its speed should be known. To our knowledge, however, the exact speed of VRM, and of familiarity and recollection, remains largely unknown.

Distinguishing the effects of repetition and list length on responses latencies, (Juola, Wood, & Atkinson, 1971) suggested for the first time that two processes could contribute to recognition memory. In the 1980s–1990s, the Speed–Accuracy Tradeoff (SAT) procedure supplied an interesting value regarding the speed of recognition memory: The x-intercept, where the fitted SAT curve starts to rise above chance. This intercept was reported in item-recognition tasks to be between ~350 ms and ~600 ms (Boldini, Russo, & Avons, 2004; Boldini, Russo, Punia, & Avons, 2007; Doshier, 1984; Gronlund, Edwards, & Ohrt, 1997; Gronlund & Ratcliff, 1989; Göthe & Oberauer, 2007; Hintzman & Caulton, 1997; Hintzman, Caulton, & Levitin, 1998; Hintzman & Curran, 1994, 1997; McElree, Dolan, & Jacoby, 1999; Mulligan & Hirshman, 1995; Rotello & Heit, 2000). However, a rather large variability is reported and these SAT studies were based on word recognition. To our knowledge, no SAT study was ever run using visual stimuli.

Recollection has also been studied using the SAT procedure in source- and pair-recognition tasks. Corresponding x-intercept was reported to be between ~460 and ~650 ms (Doshier, 1984; Gronlund & Ratcliff, 1989; Gronlund et al., 1997; Hintzman & Caulton, 1997; Hintzman et al., 1998; Hintzman & Curran, 1994; Mulligan & Hirshman, 1995; McElree, Dolan, & Jacoby, 1999; Rotello & Heit, 2000), suggesting that recollection slows down RT. Again, this is a rather large variability. Moreover, performance at the x-intercept is still at chance and, as SAT studies does not supply a continuous distribution, the first time at which performance is reliable has not been assessed.

In addition, some studies have also shown that recollection can contribute to the fastest responses (Yonelinas & Jacoby, 1994), and it have been suggested that recollection could also rely on automatic processing (Gardiner, Konstantinou, Karayianni, & Gregg, 2005; Gardiner, Ramponi, & Richardson-Klavehn, 1999; Konstantinou & Gardiner, 2005). Hence, it is not

entirely clear whether the speed of recollection is the same or slower than the speed of familiarity. Recently, Starns, Ratcliff, and McKoon (2012) evaluated how models of recognition memory could account for RT data in a yes/no paradigm, using an implementation of the diffusion model (Ratcliff, 1978). However, again, no exact prediction on the speed of familiarity and recollection were made.

Interestingly, electrophysiological data could lead to some hypotheses on the speed of familiarity and recollection. Scalp-EEG studies have reported two components associated respectively with familiarity and recollection: The mid-frontal negativity FN400 (300–500 ms) and the central-parietal LPC (Late Positive Component, 500–800 ms) components (Curran, 2000; Rugg & Curran, 2007). Thus, familiarity should precede recollection, and, since the time necessary to make a decision and motor response is around 110 ms (Kalaska & Crammond, 1992; VanRullen & Thorpe, 2001), the fastest familiarity-based responses should start at ~410 ms and the fastest recollection-based responses at ~610 ms.

The aim of this study was to identify the exact speed of the fastest accurate VRM responses in order to characterize a property of VRM which appears important to investigate underlying processes. Because, as outlined earlier, the SAT procedure does not identify precisely the onset of the fastest VRM latencies (since the x-intercept is still at chance and no continuous distribution can be computed), we developed a new experimental paradigm in order to empirically measure the first time at which performance is reliable (i.e., the minimal behavioural RT, or minRT; see Rousselet, Macé, & Fabre-Thorpe, 2003). The Speed and Accuracy Boosting procedure (SAB), which allows plotting a real distribution of the data, is designed to oblige participants to use their fastest strategy in order to minimize variations of minRT.

In Experiment 1, the SAB was used for three types of visual stimuli (abstract patterns, concrete objects, and famous faces) for different response deadlines (600, 500, and 400 ms) in order to identify a lower bound to the speed of VRM. In Experiment 2, we assessed which types of subjective experience (familiarity/recollection) are associated with the fastest responses, in order to compare the speed of familiarity and recollection.

MATERIALS AND METHODS

Experiment 1: The SAB experiment

Participants. A total of 23 participants (11 women) were included in this study (mean age: 25.2+/-3.0 [21–34], all right-handed). For each condition, the number of participants is reported in Table 1. All participants had normal or corrected-to-normal vision.

TABLE 1
Performance of participants on the SAB in all conditions

Conditions	Number of participants	Number of stimuli targets/distractors	Accuracy (d')			Minimal reaction time			
			Across participants		Across trials	Across participants			Across trials
			Mean	SEM		Mean	SEM	N	
Experiment 1									
RDL at 600 ms									
ABS	15	120/120	1.23	0.12	1.14	428.0	7.7	15	390
OBJ	15	120/120	2.24	0.18	2.05	428.0	5.2	15	390
FF	15	120/120	1.11	0.15	1.02	431.5	12.7	13	400
RDL at 500 ms									
ABS	9	90/90	0.75	0.15	0.72	424.3	11.2	7	400
OBJ	10	90/90	1.57	0.14	1.48	413.3	3.9	9	370
FF	7	90/90	0.19	0.07	0.18	420.0	22.7	2	<i>ns</i>
RDL at 400 ms									
ABS	6	90/90	0.09	0.05	0.07	<i>ns</i>	<i>ns</i>	0	<i>ns</i>
OBJ	6	90/90	0.21	0.12	0.19	390.0	0.0	2	<i>ns</i>
Experiment 2									
RDL at 600 ms									
OBJ	19	120/120	2.24	0.11	2.12	432.6	4.6	19	410

ABS=condition using abstract patterns. OBJ=condition using concrete object. FF=condition using famous faces. RDL=response deadline. *ns*=not significant. SEM=standard error of the mean. N=number of participants for whom a minRT could be computed.

Experiments. The experiments included three or four blocks of a recognition memory task. Each block began with a study phase, in which stimuli (30 targets) were presented one by one, in the centre of a grey screen. Participants were explicitly instructed to remember all single-trial stimuli. Each stimulus was presented at least 3 s, before participants could press a button to move on to the next trial. The study phase was followed by an interference phase consisting of the presentation of 3 minutes of a cartoon. The test phase ensued during which participants had to recognize the stimuli that were presented earlier, intermixed with new stimuli (30 distractors) that they had never seen before. Each experiment was preceded by two training blocks (for one training block: 10 stimuli studied, to be recognized among 10 new). For the famous faces experiment, only the test phase was run.

The SAB procedure. We introduce here a new procedure called the Speed and Accuracy Boosting procedure (SAB; Figure 1). Based on a classical go/no-go task, the SAB constrains participant to answer before a response deadline, e.g., before 600 ms following stimulus onset. If a Go-response is

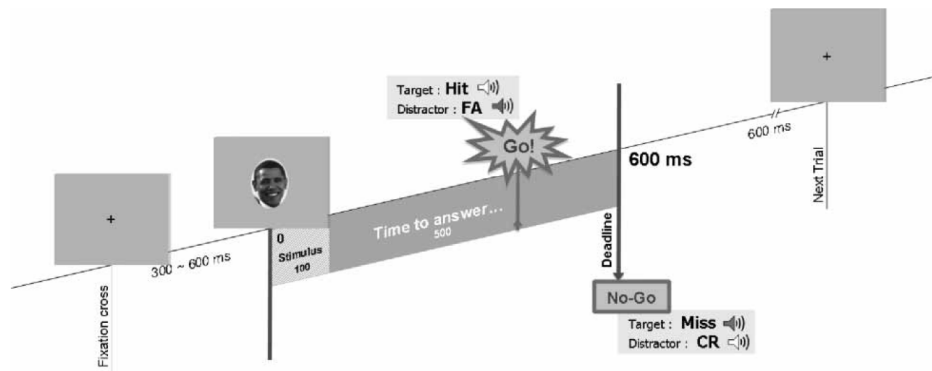


Figure 1. The SAB. Illustration of the test phase with a response deadline at 600 ms. Participants had to give their go-response within the 600 ms following the onset of a trial.

made before this response deadline, an audio-feedback is played, positive if the item was a target (hit), negative if the item was a distractor (false-alarm). If a No-Go response is made, an audio-feedback is given at the response deadline, positive if the item was a distractor (correct no-go), or negative if the item was a target (omission). Hence, participants are forced to answer quickly or else a negative feed-back will be played if no response was provided during the delay and a target was presented. Before each item presentation, a fixation cross is displayed for a pseudo-random time between 300 and 600 ms. Items were presented for 100 ms (comprised in the response deadline). It is expected that the response deadline boosts speed while the audio feedback boosts accuracy. The SAB is a highly demanding task, in particular for short response deadlines. Subjects therefore have to be strongly motivated and implicated in the task.

Conditions. Experiment 1 was run using three different types of stimuli: Abstracts patterns (ABS), pictures of objects (OBJ), and famous faces (FF) (see later and Figure 2). Within each experiment, different response deadlines were used: 600 ms (all three types of stimuli), 500 ms (all three types of stimuli), and 400 ms (ABS and OBJ only). The initial deadline of 600 ms was chosen after preliminary tests and because it had already been used in a related experiment (Ellis, Young, & Flude, 1990). Table 1 presents the number of participants used in each condition.

Stimuli. Abstract patterns ($n=720$) were chosen from different internet databases. They were colourful clip-arts (200×200 pixels, visual angle: $\sim 4.5 \times 4.5$ degrees) as varied as possible and difficult to verbalize, in particular when several are seen in a row. All pictures of objects ($n=720$) were colour photographs of real objects ($mean = \sim 183 \times 199$ pixels, $SD = \sim 131 \times 127$ pixels; visual angle: $\sim 4.1 \times 4.5$ degrees, $SD = \sim 2.9 \times 2.9$), without any

context, as varied as possible and a priori easy to verbalize using a single word. In each block, half were biological and half were man-made. Famous faces ($n = 140$) were selected as the 140 most recognized famous faces from a large database that had been used in previous experiments in participants of the same age as in this experiment (Barragan-Jason, Lachat, & Barbeau, under review). Distractors for famous faces were unknown faces ($n = 140$) used in the same experiments. They were chosen so that unknown faces “looked like” they could be famous. Photographs were in greyscale and were matched in face size, luminance, and contrast compared to the famous faces set. All faces were cut out with the same oval (286×400 pixels, visual angle: $\sim 6.4 \times 9.0$ degrees) from their context.

Set-up. Participants sat in a dimly lit room, at 90 cm from a computer screen piloted by a PC. Image presentation and behavioural responses recordings were carried out using the E-prime version 2 software. Participants responded to the stimuli by raising their fingers from an infrared response pad (Macé, Joubert, Nespoulous, & Fabre-Thorpe, 2009; Rousselet et al., 2003).

Minimal reaction times. The minimal behavioural reaction time (minRT) was computed by determining the bin at which correct go-responses (“hits”) started to significantly outnumber incorrect go-responses (“false-alarms”), when dividing RT distributions into bins of the same width (see Bacon-Macé, Kirchner, Fabre-Thorpe, & Thorpe, 2007; Delorme, Rousselet, Macé, & Fabre-Thorpe, 2004; Kirchner & Thorpe, 2006; Macé et al., 2009; Rousselet et al., 2003). For each condition, the analyses were performed either across trials (by pooling together all trials from all participants for a given condition) and across participants (mean of all participants’ individual mean performance). Across trials analyses have been used in previous studies (Macé et al., 2009; Rousselet et al., 2003) and are like building a “metaparticipant”, reflecting the performance over all the population. MinRTs across trials were computed using 10 ms time bins. The minRT was determined as the middle of the first bin that was significant, χ^2 -test, $p < .05$, followed by at least two significant consecutive bins. Across participants, in order to accommodate for the lower statistical power than across trials data since there were fewer trials, we used 30 ms time bins and a Fisher’s exact test ($p < .05$). It was not always possible to calculate a minRT for each participant in the most difficult conditions (small response deadline). This information is indicated in Table 1. A minRT over all conditions was also computed pooling all trials of all participants from the eight conditions together using the same criteria that in previous across trials analyses. Because of the small number of participants, nonnormality distribution and possible outliers, all statistical comparisons between conditions were nonparametrical (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U, and Wilcoxon tests). All statistical analyses were two-tailed.

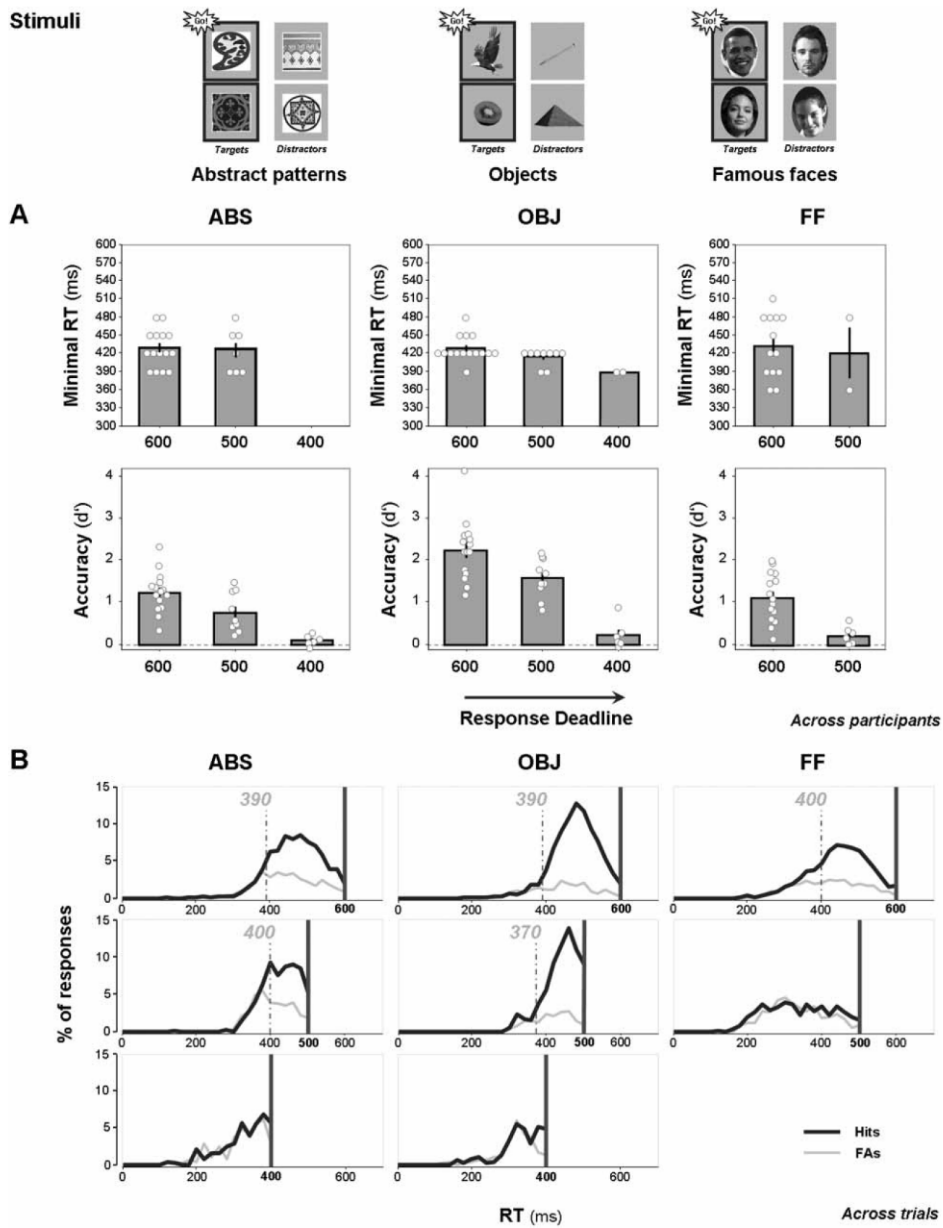


Figure 2. Sample of stimuli used: ABS = abstract patterns, OBJ = concrete objects and FF = famous faces conditions. (A) Results across participants. Each circle represents the performance of a participant according to different response deadlines. (B) Results across trials. Distribution of hits and false alarms. The dotted vertical line indicates the minRT, the bold vertical line the response deadline. Regarding the famous faces, the first one is a photograph of Barack Obama, taken by egadapparel on Flickr, used under creative commons 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.0/>), made available by Fotopedia. The second one is a photograph of Angelina Jolie, taken by World Economic Forum on Flickr, used under creative commons 2.0, made available by Fotopedia. The two other faces are taken from our personnel database, used by permission of the model.

1138 BESSON ET AL.

Experiment 2: Subjective experience accompanying go-responses in the SAB

Participants. 19 participants (mean age: 23.6+/-2.0, 14 women, 18 right-handed) underwent this modified version of the SAB. All participants had normal or corrected-to-normal vision.

Experiment. In order to evaluate the type of subjective experience (e.g., familiarity or recollection) accompanying responses in the SAB, we used a modified version of the remember-know-guess procedure in order to provide more choice for participants. Indeed, together with studies indicating that there can be different categories of recollection or familiarity (e.g., Montaldi, Spencer, Roberts, & Mayes, 2006; Peters, Daum, Gizewski, Forsting, & Suchan, 2009), preliminary investigations indicated that participants do not easily categorize their subjective experience as “remember” or “know” but that they spontaneously used other reports such as “I made a go-response because I recognize this small red triangle in the stimulus”.

Four blocks of 30 trial-unique stimuli (OBJ) had to be learned and then recognized among 30 distractors. The paradigm was on all points similar to the SAB procedure except the following. On a proportion of one out of three go-responses (pseudorandomized), the feedback was not given but a question was presented instead: “In order to provide your response ...: (R1) “did you “remember” details from an external event that occurred during the item encoding? (e.g., a loud event occurring in the corridor)”; (R2) “did you “remember” details from an internal event that occurred during item encoding? (e.g., a particular thought or memories that popped-out looking at this item); (F1) “did you “notice” a particular intrinsic detail of the item, that you had already noticed during encoding? (e.g., a particular feature, odd or nice, that caught your attention at the first presentation of the item)”; (F2) “did you “know” that you had previously seen this item, with a mere feeling of familiarity, but without recollecting any particular details of any kind?”; (G) “did you just respond guessing, without truly knowing the answer?”; (FA) “did you made a false alarm?” Participants were explicitly asked to report which type of subjective experience they had *before* answering. A training session to familiarize participants with these different choices took place before the four blocks.

Minimal reaction times. MinRTs were computed using 10 ms time bins comparing the hits of each type of response against the false alarms made for each type of response. Significance was assessed using a two-tailed χ^2 -test and set to $p < .05$ for at least three consecutive bins. The minRT was determined as the mid of the first bin.

RESULTS

Experiment 1: Using the SAB for different stimuli and response deadlines

For each condition, both accuracy and speed were computed, across trials and across participants. Details of the results are presented in Table 1 and Figure 2.

Accuracy. Using a response deadline at 600 ms, participants showed good accuracy for the three types of stimuli although OBJ were better recognized than ABS, Mann-Whitney test, $U(15) = 25$, $p < .001$, or FF, $U(15) = 23$, $p < .0001$. Using a response deadline at 500 ms, participants still presented correct accuracy for OBJ and ABS but FF recognition was difficult, $d' = 0.19$, $SEM = 0.07$, across participants and 0.18 across trials. Using a response deadline at 400 ms, the task could not be performed either for OBJ or ABS, Wilcoxon test against 0, $p > .1$ for both ABS and OBJ. Mann-Whitney tests showed that setting down the response deadline from 600 to 500 ms had a significant effect on the accuracy, which decreased for OBJ, $U(10) = 29$, $p < .01$, FF, $U(7) = 6$, $p < .001$, and showed a tendency for ABS, $U(9) = 35$, $p = .05$. Overall thus, setting down the response deadline from 600 ms to 400 ms had an effect on the accuracy of participants with accuracy falling down to chance-level when a response deadline of 400 ms was used.

Speed. Using a response deadline at 600 ms, almost all participants showed a significant minRT around the same mean of ~ 430 ms for the three types of stimuli, Kruskal-Wallis test, $\chi^2(2, 40) = 0.025$, $p > .98$. Using a response deadline at 500 ms, most of the participants showed a significant mean minRT for ABS and OBJ of ~ 420 ms, but only two participants showed a minRT in the FF condition. No minRT difference was observed between conditions, Kruskal-Wallis test, $\chi^2(2, 15) = 0.189$, $p > .90$. Setting down the response deadline from 600 to 500 ms had no significant effect on the minRT neither for OBJ, Mann-Whitney test, $U(9) = 43$, $p > .1$, ABS, $U(7) = 48.5$, $p > .7$, or FF, $U(2) = 11$, $p > .91$. Using a response deadline at 400 ms, only two participants showed significant minRT for OBJ (both at 390 ms), while none did for ABS.

What is the lower bound for recognition memory? In this section, we assessed whether a lower bound for VRM could be identified. First, pooling all trials of all participants from the eight recognition memory conditions lead to a minRT of 370 ms (Figure 3A). Second, none of the eight conditions show minRT under this value across trials. Third, across participants, three participants had a minRT at 360 ms (for FF) and 13 participants had a minRT at 390 ms (seven for ABS, three for OBJ, three for FF) (Figure 3B).

1140 BESSON ET AL.

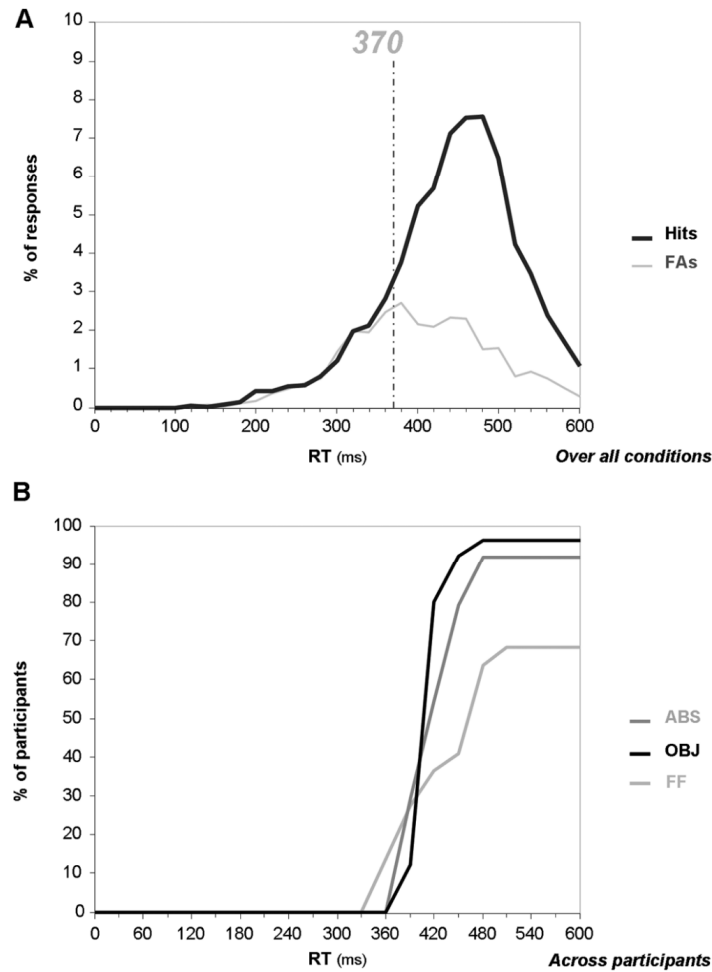


Figure 3. (A) Distribution of Hits and FA RT (bins of 10 ms) are plotted across trials over all conditions. MinRT is at 370 ms. (B) Cumulated percentage of participants who present a minRT across time. Here, for each category of stimuli, conditions using a response deadline at 600 ms and at 500 ms were pooled together.

Experiment 2: Subjective experience accompanying responses

Global results of the SAB (d' and minRT) in Experiment 2 are presented in Table 1. Comparing data from the SAB in Experiment 1 (OBJ with response deadline at 600 ms) and data from the SAB of Experiment 2, no difference was observed in accuracy, between d' of participants, Mann-Whitney test, $U(15) = 142$, $p > .9$, or minRT, between minRT of participants, Mann-Whitney test, $U(15) = 117$, $p > .3$. In addition, we computed the distribution of cumulated d' of each participant. Again, no significance was observed between both tasks in any bin of 10 ms, Mann-Whitney test, $U(15) > 115$,

$p > .2$. This indicates that despite the modification of the SAB procedure, accuracy, and minRT were comparable between both experiments.

Figure 4A presents the distribution of each type of subjective experience. “R1” responses were not reported by any participant. All “FA” responses were reported when distractors were presented. No difference was observed between the number of hits and false-alarms reported as “G”, Wilcoxon signed-rank test, $W(7) = 10$, $p > .45$. No false-alarm was reported as “R2”, nor as “F1”. Some were reported as “F2”; however, less than hits: “F2”, $62.8 \pm 14.8\%$ for hits vs. $1.7 \pm 2.5\%$ for false alarms, Wilcoxon

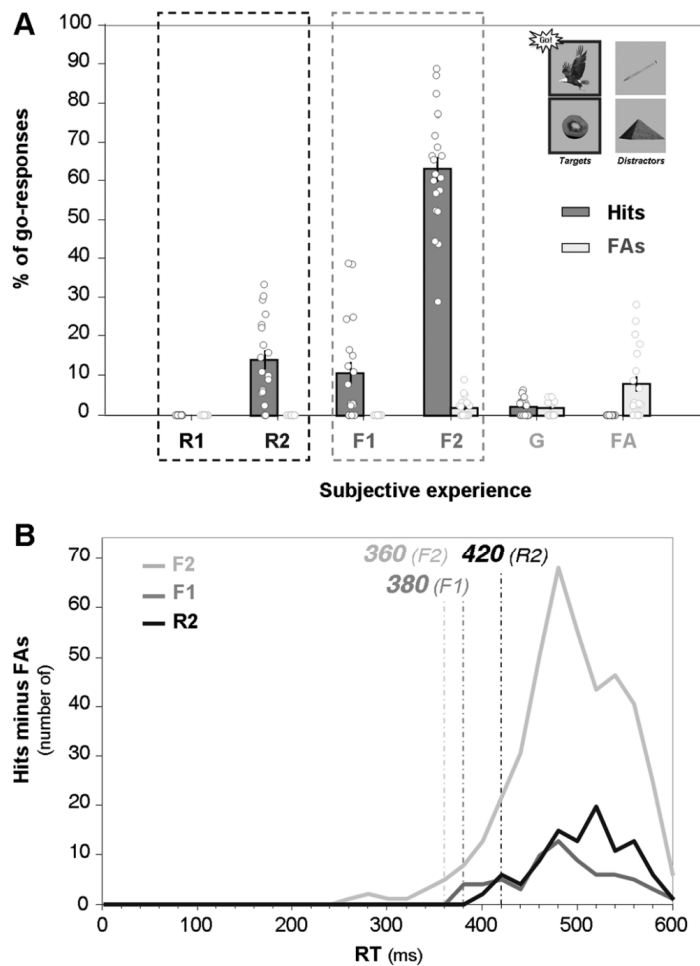


Figure 4. (A) Proportion of the type of subjective experience reported for each participant (circles). The histogram represents the mean and the vertical lines the SEM. (B) Distribution across trials of the RTs (hits minus FAs) according to the type of subjective experience. MinRT for each distribution are indicated as a vertical line.

1142 BESSON ET AL.

signed-rank test, $W(19) = 190$, $p < .0001$. Overall, there were many more “F2” than other answers, $W(19) = 190$, $p < .0001$ for all comparisons.

MinRT were computed for “F2” (360 ms), “F1” (380 ms), and “R2” (420 ms) (Figure 4B).

DISCUSSION

The aim of the present study was to measure the speed of the fastest accurate responses that indicated correct visual recognition of previously exposed stimuli. For participants to use only the processes that are strictly necessary to make the first accurate response, a novel paradigm, the SAB, that constrains participants to answer as fast as possible and allows computing a real distribution of hits and false alarms, was developed. The main results of this study are that (1) VRM shows a lower bound around 370 ms, (2) such speed appears to be incompressible, and (3) the fastest responses (up to ~420 ms) are based on familiarity only. In the following discussion, we provide evidence that the identification of these time limits is important for a better understanding of VRM.

A lower bound for VRM

To identify a lower bound to the speed of VRM, we successively set down the response deadline to 600, 500, and 400 ms. Interestingly, accuracy decreased with lower response deadline but mean minRTs across participants were not much modified whatever the category of stimulus. This suggests that VRM speed cannot, or only marginally, in these conditions, be faster. In Experiment 1, converging evidence across participants and trials suggested a lower bound for VRM around 370 ms (Figure 2A across trials and 2B across participants). Experiment 2, carried out in an independent set of participants, supports the idea that 370 ms is a reasonable approximation of the lower bound of VRM (Figure 3).

The ABS stimuli were complex, difficult to verbalize and rather resembling each other. MinRTs in this condition was only slightly slower (390–400 ms) than for OBJ stimuli, which were all different objects, simple and easy to verbalize. Furthermore, although faces are usually considered as complex stimuli (i.e., perceptual interstimulus variance is low), recognizing famous faces among unknown ones did not lead to longer minRTs, which suggests that the speed of VRM is only marginally affected by stimulus complexity. It could have been that a larger number of trials could have led to shorter minRTs. However, only a small difference was observed between the first minRTs across participants (360–390ms) and across trials (370–390ms) suggesting that accurate responses before 370 ms are marginal. Our proposal

here is that the 370 ms time limit may be a reasonable approximation of the fastest accurate VRM RTs.

There is converging evidence that the 370 ms lower bound found in this study is plausible. This limit falls within the lower limits estimated from the SAT studies, as briefly reviewed in the introduction (expected between 350 and 600 ms). Interestingly, similar results were recently reported using personally familiar faces, leading to a minRT of 380 ms ($N=17$; Ramon, Caharel, & Rossion, 2011). Third, the study by Barragan-Jason, Lachat, and Barbeau (under review) that used the same famous face stimuli reported a minRT of 390 ms across all trials ($N=31$), comparable to the minRT of 400 ms found in the present study. It has to be mentioned that this study used a simple go/no-go paradigm. Although the participants were requested to answer as quickly as they could, no response deadline nor feedback was provided. The range of minRTs found in Barragan-Jason et al.'s study was 390–720 ms, whereas it was 360–480 ms in the present study, hence demonstrating the usefulness of using time constraints. Also, the fastest minRT found in individual participants was 390 ms in the Barragan-Jason et al.'s study, which matches the latencies found in the present study (360 ms using 30 ms bins in both studies). Therefore, although minRTs across participants were overall faster in the present study, the SAB did not dramatically decrease the minRTs further supporting the idea that it had reached a lower bound.

Conditions under which the 370 ms lower bound is valid

Importantly, we propose that this 370 ms lower bound applies only to bottom-up VRM task such as that used in the present study. Most classical recognition memory tasks, such as the Recognition Memory Task (Warrington, 1984) or the face recognition memory task of the WMS-III (Wechsler, 2001) actually implicitly rely on bottom-up recognition. Such paradigm has been extensively used in order to study amnesia in both animals and humans, starting with the famous patient HM (Aggleton et al., 2005; Barbeau et al., 2005; Barbeau, Pariente, Felician, & Puel, 2011; Bastin et al., 2004; Bowles et al., 2007; Holdstock et al., 2008; Milner, 1972; Mishkin & Delacour, 1975). Bottom-up recognition tasks refer to tasks in which (1) the target has to be identified within a relatively large set of possible targets; (2) no evidence about the target can be preactivated before the recognition phase, which could boost speed through top-down processes; (3) targets are trial-unique during the recognition phase (or repetition would activate perceptual and conceptual fluency); and (4) some delay is applied between encoding and recognition so that recognition is based on long-term memory. Top-down recognition memory tasks are different from bottom-up recognition memory tasks in that there is only one or a limited number of

1144 BESSON ET AL.

targets (e.g., recognizing different pictures of Barak Obama within a set of distractors). Subjects can consequently preactivate diagnostic features of the target items, which yield much shorter RTs (i.e., around 220 ms for one target stimulus; Delorme et al., 2004). To some extent, top-down recognition can be compared to the case of searching for the presence of a friend in a scene. On the other hand, bottom-up recognition can be compared with the ecological situation of walking in the street and unexpectedly bumping into an acquaintance. The minimum reaction time in this condition would, according to our data, take at least ~ 370 ms. Again, the present results apply only to classic recognition memory paradigms as have often been used in psychological and neuropsychological studies (reviewed in Yonelinas, 2002).

There is a “grey zone” concerning the number of items that can be preactivated before the recognition phase (and maintained throughout this phase) so that it can speed up recognition through top-down processes, although it is probably related to working memory capacity. We are not aware of any suitable study on this issue if complex, trial-unique, single-items are used such as objects or faces. In particular, such a study would have to disentangle the contribution of conceptual and perceptual fluency (e.g., avoid repetition of items) and top-down processes. We make the hypothesis that the number of items that can be preactivated before the recognition phase is much lower than the number of items used in our study. We used 30 items for the object and abstract pattern conditions, which is well above working-memory capacity. Importantly, the set of possible targets was even much larger in the famous face condition since subjects know, presumably, hundreds or more famous faces. Consistently, the famous faces condition yielded to similar minRTs than the object and abstract pattern conditions.

Wolfe (2012) recently showed that the relationship between the memory set size and mean RTs is logarithmic in visual search tasks (in which one of previously memorized targets has to be detected within a set of objects presented in a visual display. Interestingly, a visual set size of one corresponds to the condition of our paradigm (one target or one distractor is presented each time on the screen). The mean reaction time varied from ~ 500 to ~ 800 ms (estimated from Figure 1) when the memory set size was increased from 1 to 100 objects. In this experiment, no time constraint was used and the focus was on mean rather than minimal reaction time. It is therefore difficult to compare the results of the present study directly to that conducted by Wolfe. However, this prompts for a comment on familiarity and recollection. It is unclear in the findings reported by Wolfe whether it is recollection or familiarity that shows this logarithmic relationship. Given that subjects were not given any time constraint, it could be that their responses were mostly based on recollection (in order to reduce false alarms) and that the greater the memory set size, the more recollection would be

needed to verify the response. By contrast, familiarity (which is the process on which the SAB mostly relies, see later) could be independent of the memory set size given that familiarity could arise simultaneously to the visuoperceptive processes necessary to process the item (Cowell, Bussey, & Saksida, 2010). This hypothesis clearly merits further study.

The SAB and the SAT

Similarly to previous studies on visual categorization (Bacon-Macé et al., 2007; Delorme et al., 2004; Fabre-Thorpe, 2011; Joubert, Rousselet, Fize, & Fabre-Thorpe, 2007; Macé et al., 2009; Rousselet et al., 2003; VanRullen & Thorpe, 2001), the present study has been designed to evaluate the minimal reaction time (minRT) required to make a decision that an item has previously been seen. The minRT corresponds to the RT at which participants start to respond with above-chance accuracy (Kirchner & Thorpe, 2006; Rousselet et al., 2003). It reflects the speed of the processing that is *strictly* necessary to make the first accurate behavioural response.

It is noteworthy that the SAB allows computing a speed that is different from the speed calculated from the intercept of SAT studies. In SAT studies, the lag at each trial (at which a signal demanding an immediate response is given) is chosen pseudorandomly among the different lags that were preset for the experiment. The delay before each signal is unknown by the participant, who has to react appropriately at each trial. It is therefore likely that the RTs computed from SAT studies include processes related to inhibition removal. A notable difference also is that the SAB supplies a continuous distribution of RTs over the whole range of time. In contrast, the SAT gives clusters of RTs after each lag, supplying a distribution somewhat like a step function, which makes the assessment of the first reliable responses more difficult. Of note, even studies that have asked for responses before the response deadline have not reported distributions of RTs or minRTs (Gardiner, Konstantinou, Karayianni, & Gregg, 2005; Jacoby, Jones, & Dolan, 1998; Konstantinou & Gardiner, 2005). Finally, an important distinction between these paradigms is the use of a go/no-go task in the SAB procedure compared with a yes/no tasks in many SAT experiments (however, see Boldini et al., 2004, 2007, who used a go/no-go paradigm). Yes/no tasks are expected to yield longer RTs due to the necessity to perform (1) a supplementary “no” decision, and (2) a supplementary competition due to the choice of the motor effector (Bacon-Macé et al., 2007). Importantly, recognition memory in daily life is rather like in go/no-go paradigms when a single stimulus is recognized and triggers appropriate behaviour. In this context, go/no-go paradigms may reflect more ecological processes.

VRM: A lengthy process?

Rapid visual categorization tasks at the superordinate level (e.g., animal/nonanimal) yield minRTs around 260 ms (reviewed in Fabre-Thorpe, 2011). Here, we find that VRM tasks, that is visual processes at the individual item level, result in minRTs around 370 ms. This is a huge 110 ms increase. In this regard, it is surprising that bottom-up VRM requires, comparatively, such a long time, as such a system is thought to be an evolutionary advantage (Brown & Aggleton, 2001). This probably corresponds to different processes needed for visual processing at the individual level, but that are not for processes at the superordinate level, such as longer visual processing time (DiCarlo, Zoccolan, & Rust, 2012; Hochstein & Ahissar, 2002) and access to awareness (Danckert, Gati, Menon, & Köhler, 2007). A 370 ms lower bound indicates that there is a need to identify and characterize these additional processes.

Behavioural data is an upper bound for neuronal activity

In EEG studies, familiarity and recollection have been linked respectively with the mid-frontal negativity FN400 (peaking between 300–500 ms) and the central-parietal LPC (Late Positive Component peaking between 500–800 ms) components (Curran, 2000; Rugg & Curran, 2007). Here, using the SAB procedure, behavioural responses were elicited as early as 370 ms. How can these components be related to these rapid responses?

The lower bound of 370 ms found for the behavioural minRTs is an upper bound for the neural mechanisms underlying VRM. The neuronal time— included in the behavioural RTs—required for decision and motor response has been evaluated to be around 110 ms (~80–100 ms in the macaque; Kalaska & Crammond, 1992; VanRullen & Thorpe, 2001). Hence, the first neuronal differential activity between targets and distractors in recognition memory tasks should begin within a window between 240 and 260 ms after stimulus onset. This is earlier than the time-window of the FN400. Interestingly, however, studies in humans using scalp-EEG recordings indeed report a first *differential* activity in VRM tasks around 250 ms poststimulus (Bentin & Deouell, 2000; Eimer, 2000; Maillard et al., 2011; Pfütze, Sommer, & Schweinberger, 2002; Puce, Allison, & McCarthy, 1999; Schweinberger, Pfütze, & Sommer, 1995). Therefore, this 370 ms limit in fact also appears to be related to the neuronal processes underlying recognition memory.

This has crucial implications. It is likely that this 250 ms differential neural activity relies on neocortical areas (Barbeau et al., 2008; Maillard et al., 2011). Furthermore, it appears that hippocampal responses are in general more delayed than neocortical responses (Barbeau et al., 2008; Mormann et al., 2008; Trautner et al., 2004). This would suggest that the fastest responses

(at least “F2” responses before 420 ms) could depend on neocortical activity rather than on the hippocampus, whereas whether behavioural recognition memory responses can depend on the neocortex only is unclear up to now (Barbeau et al., 2005, 2011; Bastin et al., 2004; Manns, Hopkins, Reed, Kitchener, & Squire, 2003; Mayes, Holdstock, Isaac, Hunkin, & Roberts, 2002). Further experiments are obviously needed to ascertain this hypothesis, and the SAB, in combination with real-time correlates of the neural activity such as EEG or MEG, may be an interesting tool with this regard.

The speed of familiarity and recollection

We used a modified version of the remember-know procedure, supplying participants with an enriched range of possible choices. We were interested in the subjective experience that participants had before they recognized the picture. The procedure was easily understood and appeared to be applied correctly. Indeed, “false alarms” were reported only on distractors; “guess” was reported for half on targets, and half on distractors; “feature-based recognition-F1”, “familiarity-based recognition-F2”, and “internal detail recognition-R2” were mainly reported on targets, with “F1” and “R2” never reported on any distractors as expected for high-confidence answers; “external detail recognition-R1” was never reported, probably because participants sat in a dimly lit room, door closed, with very rare events occurring outside. Moreover, the introduction of the modified RK procedure had no effect on performance, compared to the same task ran in the Experiment 1 (OBJ, with a response deadline at 600 ms). These results, which match expectations, suggest that it is possible to use the SAB concomitantly to our modified remember-know procedure.

The main type of awareness associated with recognition was a feeling of familiarity (“F2”), implying that most responses made in the SAB relied on this process. It was also the fastest, starting at 360 ms. Furthermore, in such a short time (less than 600 ms), our results show that “F1” and “R2” types of subjective experience are possible. Importantly, no go-responses was reported to be based on feature recognition (“F1”) before 380 ms and on recollection (“R2”) before 420 ms. This suggests that familiarity is about 60 ms faster than recollection.

The findings of the present study are consistent with the dual-process theory and the historical description of familiarity being rapid (Brown & Aggleton, 2001; Juola, Fischler, Wood, & Atkinson, 1971) and, in contrast with other findings (Yonelinas & Jacoby, 1994), imply that familiarity may contribute to recognition earlier than recollection. Furthermore, these findings for the first time, estimate with precision the behavioural onset of familiarity-based and recollection-based responses.

CONCLUSION

In sum, we report in this study that the fastest VRM responses can occur around 370 ms and that, up to around 420 ms, most accurate responses may be based on familiarity only. Such time limits can be used as constraints to identify the visual processes taking place during visual recognition memory in regard to current models of the visual ventral pathway (Cowell et al., 2010). They can also be useful to ascertain the respective role of neocortical structures and the hippocampus in recognition. Last, they may contribute to the debate around the models of familiarity and recognition (Wixted & Mickes, 2010). Eventually, they could be used as markers in assessing the consequences of diseases (Barbeau et al., 2004; Davidson, Anaki, Saint-Cyr, Chow, & Moscovitch, 2006; Didic et al., 2011; Guedj et al., 2010).

REFERENCES

- Aggleton, J. P., Vann, S. D., Denby, C., Dix, S., Mayes, A. R., Roberts, N., & Yonelinas, A. P. (2005). Sparing of the familiarity component of recognition memory in a patient with hippocampal pathology. *Neuropsychologia*, *43*, 1810–1823.
- Bacon-Macé, N., Kirchner, H., Fabre-Thorpe, M., & Thorpe, S. J. (2007). Effects of task requirements on rapid natural scene processing: From common sensory encoding to distinct decisional mechanisms. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *33*, 1013–1026.
- Barbeau, E. J., Didic, M., Tramon, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., . . . Poncet, M. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, *62*, 1317–1322.
- 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.
- Barbeau, E. J., Pariente, J., Felician, O., & Puel, M. (2011). Visual recognition memory: A double anatomo-functional dissociation. *Hippocampus*, *21*, 929–934.
- Barbeau, E. J., Taylor, M. J., Regis, J., Marquis, P., Chauvel, P., & Liégeois-Chauvel, C. (2008). Spatio temporal dynamics of face recognition. *Cerebral Cortex*, *18*, 997–1009.
- Barragan-Jason, G., Lachat, F., & Barbeau, E. J. (under review). How fast is famous face recognition?
- Bastin, C., Van der Linden, M., Charnallet, A., Denby, C., Montaldi, D., Roberts, N., & Andrew, M. (2004). Dissociation between recall and recognition memory performance in an amnesic patient with hippocampal damage following carbon monoxide poisoning. *Neurocase*, *10*, 330–344.
- Bentin, S., & Deouell, L. Y. (2000). Structural encoding and identification in face processing: ERP evidence for separate mechanisms. *Cognitive Neuropsychology*, *17*, 35–54.
- Bogacz, R., Brown, M. W., & Giraud-Carrier, C. (2001). Model of familiarity discrimination in the perirhinal cortex. *Journal of Computational Neuroscience*, *10*, 5–23.
- Boldini, A., Russo, R., & Avons, S. E. (2004). One process is not enough! A speed-accuracy tradeoff study of recognition memory. *Psychonomic Bulletin and Review*, *11*, 353–361.
- Boldini, A., Russo, R., Punia, S., & Avons, S. E. (2007). Reversing the picture superiority effect: A speed-accuracy trade-off study of recognition memory. *Memory and Cognition*, *35*, 113–123.

- Bowles, B., Crupi, C., Mirsattari, S. M., Pigott, S. E., Parrent, A. G., Pruessner, J. C., ... Köhler, S. (2007). Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *104*, 16382–16387.
- Brady, T. F., Konkle, T., Alvarez, G. A., & Oliva, A. (2008). Visual long-term memory has a massive storage capacity for object details. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *105*, 14325–14329.
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Reviews Neuroscience*, *2*, 61–62.
- Cowell, R. A., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2010). Components of recognition memory: Dissociable cognitive processes or just differences in representational complexity? *Hippocampus*, *20*, 1245–1262. doi:10.1002/hipo.20865
- Curran, T. (2000). Brain potentials of recollection and familiarity. *Memory and Cognition*, *28*, 923–938.
- Danckert, S. L., Gati, J. S., Menon, R. S., & Köhler, S. (2007). Perirhinal and hippocampal contributions to visual recognition memory can be distinguished from those of occipito-temporal structures based on conscious awareness of prior occurrence. *Hippocampus*, *17*, 1081–1092. doi:10.1002/hipo.20347
- Davidson, P. S., Anaki, D., Saint-Cyr, J. A., Chow, T. W., & Moscovitch, M. (2006). Exploring the recognition memory deficit in Parkinson's disease: Estimates of recollection versus familiarity. *Brain*, *129*, 1768–1779.
- Delorme, A., Rousselet, G. A., Macé, M. J. M., & Fabre-Thorpe, M. (2004). Interaction of top-down and bottom-up processing in the fast visual analysis of natural scenes. *Cognitive Brain Research*, *19*, 103–113.
- DiCarlo, J. J., Zoccolan, D., & Rust, N. C. (2012). How does the brain solve visual object recognition? *Neuron*, *73*, 415–434. doi:10.1016/j.neuron.2012.01.010
- Didic, M., Barbeau, E. J., Felician, O., Tramoni, E., Guedj, E., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2011). Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, *27*, 11–22.
- Dosher, B. A. (1984). Discriminating preexperimental (semantic) from learned (episodic) associations: A speed-accuracy study. *Cognitive Psychology*, *16*, 519–555.
- Eimer, M. (2000). Event-related brain potentials distinguish processing stages involved in face perception and recognition. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *111*, 694–705.
- Ellis, A. W., Young, A. W., & Flude, B. M. (1990). Repetition priming and face processing: Priming occurs within the system that responds to the identity of a face. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *42*, 495–512.
- Fabre-Thorpe, M. (2011). The characteristics and limits of rapid visual categorization. *Frontiers in Psychology*, *2*, 243.
- Gardiner, J. M., Konstantinou, I., Karayianni, I., & Gregg, V. H. (2005). Memory awareness following speeded compared with unspeeded picture recognition. *Experimental Psychology*, *52*, 140–149.
- Gardiner, J. M., Ramponi, C., & Richardson-Klavehn, A. (1999). Response deadline and subjective awareness in recognition memory. *Consciousness and Cognition*, *8*, 484–496.
- Gronlund, S. D., Edwards, M. B., & Ohrt, D. D. (1997). Comparison of the retrieval of item versus spatial position information. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *23*, 1261–1274.
- Gronlund, S. D., & Ratcliff, R. (1989). Time course of item and associative information: Implications for global memory models. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *15*, 846–858.

1150 BESSON ET AL.

- Guedj, E., Barbeau, E. J., Liégeois-Chauvel, C., Confort-Gouny, S., Bartolomei, F., Chauvel, P., . . . Guye, M. (2010). Performance in recognition memory is correlated with entorhinal/perirhinal interictal metabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior, 19*, 612–617.
- Göthe, K., & Oberauer, K. (2007). The integration of familiarity and recollection information in short-term recognition: Modeling speed-accuracy trade-off functions. *Psychological Research, 72*, 289–303.
- Hintzman, D. L., & Caulton, D. A. (1997). Recognition memory and modality judgments: A comparison of retrieval dynamics. *Journal of Memory and Language, 37*, 1–23.
- Hintzman, D. L., Caulton, D. A., & Levitin, D. J. (1998). Retrieval dynamics in recognition and list discrimination: Further evidence of separate processes of familiarity and recall. *Memory and Cognition, 26*, 449–462.
- Hintzman, D. L., & Curran, T. (1994). Retrieval dynamics of recognition and frequency judgments: Evidence for separate processes of familiarity and recall. *Journal of Memory and Language, 33*, 1–18.
- Hintzman, D. L., & Curran, T. (1997). Comparing retrieval dynamics in recognition memory and lexical decision. *Journal of Experimental Psychology: General, 126*, 228–247.
- Hochstein, S., & Ahissar, M. (2002). View from the top: Hierarchies and reverse hierarchies in the visual system. *Neuron, 36*, 791–804.
- Holdstock, J. S., Parslow, D. M., Morris, R. G., Fleminger, S., Abrahams, S., Denby, C., . . . Mayes, A. R. (2008). Two case studies illustrating how relatively selective hippocampal lesions in humans can have quite different effects on memory. *Hippocampus, 18*, 679–691.
- Jacoby, L. L., Jones, T. C., & Dolan, P. O. (1998). Two effects of repetition: Support for a dual-process model of know judgments and exclusion errors. *Psychonomic Bulletin and Review, 5*, 705–709.
- Joubert, O. R., Rousselet, G. A., Fize, D., & Fabre-Thorpe, M. (2007). Processing scene context: Fast categorization and object interference. *Vision Research, 47*, 3286–3297.
- Juola, J. F., Fischler, I., Wood, C. T., & Atkinson, R. C. (1971). Recognition time for information stored in long-term memory. *Perception and Psychophysics, 10*, 8–14.
- Juola, J. F., Wood, C. T., & Atkinson, R. (1971). Recognition time for information stored in long-term memory. Attention. *Perception and Psychophysics, 10*, 8–14.
- Kalaska, J. F., & Crammond, D. J. (1992). Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science, 255*, 1517–1523.
- Kirchner, H., & Thorpe, S. J. (2006). Ultra-rapid object detection with saccadic eye movements: Visual processing speed revisited. *Vision Research, 46*, 1762–1776.
- Konstantinou, I., & Gardiner, J. M. (2005). Conscious control and memory awareness when recognising famous faces. *Memory, 13*, 449–457.
- Macé, M. J. M., Joubert, O. R., Nespoulous, J. L., & Fabre-Thorpe, M. (2009). The time-course of visual categorizations: You spot the animal faster than the bird. *PLoS One, 4*(6), 5927.
- Maillard, L., Barbeau, E. J., Baumann, C., Koessler, L., Bénar, C., Chauvel, P., & Liégeois-Chauvel, C. (2011). From perception to recognition memory: Time course and lateralization of neural substrates of word and abstract picture processing. *Journal of Cognitive Neuroscience, 23*, 782–800.
- Mandler, G. (1980). Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychological Research, 87*, 252–271.
- Manns, J. R., Hopkins, R. O., Reed, J. M., Kitchener, E. G., & Squire, L. R. (2003). Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron, 37*, 171–180.
- Mayes, A. R., Holdstock, J. S., Isaac, C. L., Hunkin, N. M., & Roberts, N. (2002). Relative sparing of item recognition memory in a patient with adult-onset damage limited to the hippocampus. *Hippocampus, 12*, 325–340.

- McElree, B., Dolan, P. O., & Jacoby, L. L. (1999). Isolating the contributions of familiarity and source information to item recognition: A time course analysis. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *25*, 563–582.
- Milner, B. (1972). Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clinical Neurosurgery*, *19*, 421–446.
- Mishkin, M., & Delacour, J. (1975). An analysis of short-term visual memory in the monkey. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behaviour Processes*, *1*, 326–334.
- Montaldi, D., Spencer, T. J., Roberts, N., & Mayes, A. R. (2006). The neural system that mediates familiarity memory. *Hippocampus*, *16*, 504–520.
- Mormann, F., Kornblith, S., Quiroga, R. Q., Kraskov, A., Cerf, M., Fried, I., & Koch, C. (2008). Latency and selectivity of single neurons indicate hierarchical processing in the human medial temporal lobe. *Journal of Neuroscience*, *28*, 8865–8872.
- Mulligan, N., & Hirshman, E. (1995). Speed-accuracy trade-offs and the dual process model of recognition memory. *Journal of Memory and Language*, *34*, 1–18.
- Peters, J., Daum, I., Gizewski, E., Forsting, M., & Suchan, B. (2009). Associations evoked during memory encoding recruit the context-network. *Hippocampus*, *19*, 141–151.
- Pfütze, E. M., Sommer, W., & Schweinberger, S. R. (2002). Age-related slowing in face and name recognition: Evidence from event-related brain potentials. *Psychology and Aging*, *17*, 140–160.
- Puce, A., Allison, T., & McCarthy, G. (1999). Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cerebral Cortex*, *9*, 445–458.
- Ramon, M., Caharel, S., & Rossion, B. (2011). The speed of recognition of personally familiar faces. *Perception*, *40*, 437–449.
- Ratcliff, R. (1978). A theory of memory retrieval. *Psychological Review*, *85*, 59–108.
- Rotello, C. M., & Heit, E. (2000). Associative recognition: A case of recall-to-reject processing. *Memory and Cognition*, *28*, 907–922.
- Rousselle, G. A., Macé, M. J. M., & Fabre-Thorpe, M. (2003). Is it an animal? Is it a human face? Fast processing in upright and inverted natural scenes. *Journal of Vision*, *3*, 440–455.
- Rugg, M. D., & Curran, T. (2007). Event-related potentials and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*, 251–257.
- Schweinberger, S. R., Pfütze, E. M., & Sommer, W. (1995). Repetition priming and associative priming of face recognition: Evidence from event-related potentials. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *21*, 722–736.
- Standing, L. (1973). Learning 10,000 pictures. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *25*, 207–222.
- Starns, J. J., Ratcliff, R., & McKoon, G. (2012). Evaluating the unequal-variance and dual-process explanations of zROC slopes with response time data and the diffusion model. *Cognitive Psychology*, *64*, 1–34.
- Trautner, P., Dietl, T., Staedtgen, M., Mecklinger, A., Grunwald, T., Elger, C., & Kurthen, M. (2004). Recognition of famous faces in the medial temporal lobe. *Neurology*, *63*, 1203–1208.
- VanRullen, R., & Thorpe, S. J. (2001). Is it a bird? Is it a plane? Ultra-rapid visual categorisation of natural and artificial objects. *Perception*, *30*, 655–668.
- Warrington, E. K. (1984). *Recognition memory test*. Windsor, UK: NFER-Nelson.
- Wechsler, D. (2001). *Echelle de mémoire de Wechsler MEM III* (3rd ed.). Paris, France: Les éditions du Centre de Psychologie appliquée.
- Wixted, J. T., & Mickes, L. (2010). A continuous dual-process model of remember/know judgments. *Psychological Review*, *117*, 1025–1054.
- Wolfe, J. M. (2012). Saved by a log: How do humans perform hybrid visual and memory search? *Psychological Science*, *23*, 698–703.

1152 BESSON ET AL.

- Yonelinas, A. P. (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*, *46*, 441–517.
- Yonelinas, A. P., & Jacoby, L. L. (1994). Dissociations of processes in recognition memory: Effects of interference and of response speed. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, *48*, 516–535.

Manuscript received May 2012
Manuscript accepted August 2012
First published online November 2012

DEUXIEME PARTIE : DONNEES EXPERIMENTALES

Etude 2. Vitesse de la mémoire de reconnaissance des visages célèbres : apport de la procédure SAB

Article 2

“Fast and famous: looking for the fastest speed at which a face can be recognized”

Barragan-Jason et al., 2013 (2^e auteur)

Publié dans *Frontiers in Psychology*

Introduction :

Dans cette étude, nous nous sommes attachés à déterminer si la SAB était effectivement une procédure efficace pour accélérer la vitesse des participants.

Méthode :

Deux expériences ont été développées. Dans l'expérience 1, 31 participants ont réalisé une tâche de Go/No-Go sous contrainte temporelle « classique » similaire à celle présentée dans une étude précédente (Barragan-Jason et al., 2012). 270 visages célèbres étaient à reconnaître parmi 270 inconnus, avec la consigne de donner leurs temps de réponse les plus rapides et de dépasser leur performance affichée régulièrement tout le long de l'expérience. Dans l'Expérience 2, 101 participants ont catégorisé 140 visages (les mieux reconnus de l'Expérience 1) parmi 140 inconnus dans le cadre de la procédure SAB (avec un temps-limite fixé à 600 ms) permettant de contraindre les participants à utiliser leur stratégie la plus rapide.

Résultats :

L'expérience 1 a révélé que, sur 31 participants, seulement 2 utilisaient une stratégie rapide (390 ms), le temps médian des temps de réaction minimum des participants étant de 555 ms. Ces résultats sont tout à fait comparables aux résultats rapportés dans l'étude précédente (Barragan-Jason et al., 2012). En revanche, en utilisant la procédure SAB, près de 40% des participants ont obtenu un temps de réaction minimum entre 360 et 390 ms, la médiane des temps de réaction minimum étant de 440 ms. Ainsi, de nouveau et de façon cohérente avec l'étude précédente (Barragan-Jason et al., 2012) mais aussi avec l'Article 1, il apparaît qu'un temps incompressible de 360-390 ms est nécessaire pour reconnaître un visage familier dans une situation bottom-up.

Discussion :

Cette étude démontre l'efficacité de la SAB et, en accord avec l'étude 1, suggère fortement que la vitesse la plus rapide en MRV est d'environ 360-390 ms. Pour bien se rendre compte de l'importance de ces résultats, il faut se rappeler que la catégorisation visuelle rapide (animal/non-animal) ou détection d'un visage dans une scène est d'environ 260-290 ms (Fabre-Thorpe, 2011). Ainsi, le coût cognitif de la reconnaissance par rapport à la catégorisation est d'environ 100 ms, ce qui est considérable à l'échelle de processus cérébraux.

La procédure SAB a confirmé son efficacité à contraindre les participants à utiliser leur stratégie la plus rapide, et ainsi à optimiser leur temps de réaction minimum autour des mêmes valeurs communes à tous, 360-390 ms.



Fast and famous: looking for the fastest speed at which a face can be recognized

Gladys Barragan-Jason^{1*}, Gabriel Besson^{1,2}, Mathieu Ceccaldi^{2,3} and Emmanuel J. Barbeau¹

¹ Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Université de Toulouse, CNRS-UMR 5549, Toulouse, France

² Institut de Neurosciences des Systèmes, INSERM UMR1106, Aix-Marseille Université, Marseille, France

³ Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Service de Neurologie et Neuropsychologie, Centre Hospitalier Universitaire La Timone, Marseille, France

Edited by:

Linda Isaac, Palo Alto VA and Stanford University, USA

Reviewed by:

Anthony Little, University of Stirling, UK

Rick Thomas, University of Oklahoma, USA

*Correspondence:

Gladys Barragan-Jason, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, CNRS CERCO UMR 5549, Centre Hospitalier Universitaire Purpan, Pavillon Baudot, BP 25202, 31052 Toulouse Cedex, France.
e-mail: gladou86@gmail.com

Face recognition is supposed to be fast. However, the actual speed at which faces can be recognized remains unknown. To address this issue, we report two experiments run with speed constraints. In both experiments, famous faces had to be recognized among unknown ones using a large set of stimuli to prevent pre-activation of features which would speed up recognition. In the first experiment (31 participants), recognition of famous faces was investigated using a rapid go/no-go task. In the second experiment, 101 participants performed a highly time constrained recognition task using the Speed and Accuracy Boosting procedure. Results indicate that the fastest speed at which a face can be recognized is around 360–390 ms. Such latencies are about 100 ms longer than the latencies recorded in similar tasks in which subjects have to detect faces among other stimuli. We discuss which model of activation of the visual ventral stream could account for such latencies. These latencies are not consistent with a purely feed-forward pass of activity throughout the visual ventral stream. An alternative is that face recognition relies on the core network underlying face processing identified in fMRI studies (OFA, FFA, and pSTS) and reentrant loops to refine face representation. However, the model of activation favored is that of an activation of the whole visual ventral stream up to anterior areas, such as the perirhinal cortex, combined with parallel and feed-back processes. Further studies are needed to assess which of these three models of activation can best account for face recognition.

Keywords: face recognition, familiarity, famous faces, go/no-go, SAB, speed constraints, memory

INTRODUCTION

The idea that face recognition is fast appears appealing (e.g., Bruce and Young, 1986; Jemel et al., 2010; Zheng et al., 2012). So what is the fastest speed at which a face can be recognized? Highly variable reaction times (RTs) have actually been reported in studies of face recognition, ranging from 400 to 900 ms (mean or median RTs, e.g., Kampf et al., 2002; Herzmann et al., 2004; Caharel et al., 2005; Anaki et al., 2007; Baird and Burton, 2008; Anaki and Bentin, 2009; Ramon et al., 2011; Barragan-Jason et al., 2012). Such variability can be accounted for by numerous factors, such as the number of stimuli (only one to hundreds), the use of repeated or trial-unique stimuli, and the nature of the stimuli (photographs or drawings). Moreover, the variety of protocols probably also accounts for some of this variability: yes/no (Caharel et al., 2007) but also priming (Lewis and Ellis, 2000) or category-verification (Rosch, 1975; Anaki and Bentin, 2009) tasks have been used. Intriguingly, whereas it is common to use challenging tasks in the field of object recognition, with the aim to address the fastest speed at which objects can be recognized (e.g., go/no-go task in Thorpe et al., 1996), this appears less common in the field of face recognition.

“Face recognition” is an ambiguous term however, as it can refer to either “top-down” or “bottom-up face recognition.” Top-down recognition corresponds to the situation of looking for someone in particular and involves the pre-activation of some diagnostic

features about the person to be recognized (e.g., Lewis and Ellis, 2000; Tanaka, 2001). Such a paradigm can presumably be performed on the basis of a search for a few visual features and is expected to be fast. In contrast, bottom-up recognition corresponds to the situation of suddenly bumping into an acquaintance. This implies that subjects do not have any expectation about the face that will be presented, as in experiments where a large number of photographs with different identities are used. We can hypothesize that bottom-up recognition involves activation of representations in memory and thus would be rather slow. For example, in Lewis and Ellis (2000), different photographs of the same famous person (vs. another person) were presented and subjects had to press a different button for each identity. Authors reported that under such condition, face recognition was possible in 250 ms on average (after several repetitions) with an accuracy that could reach 100%. Even if this was not explicit, this task is clearly based on top-down face recognition processes. In contrast, subjects performed in an experiment by Kampf et al. (2002) a manual yes/no task on 144 famous faces presented among 244 unknown ones. Mean RT was 431 ms with an accuracy that varied between 67 and 91%. In this case, the task is based on bottom-up face recognition and RTs are much longer than in the previous study that relied on top-down face recognition. The fastest speed at which a face can be recognized thus clearly depends on the type of paradigm (top-down or bottom-up) used.

The speed at which a face can be recognized also depends on the strategy used by subjects (Bentin and Deouell, 2000). In particular, recognizing a familiar face in a bottom-up manner can be based either on familiarity only or on identification, familiarity being faster than identification (Yovel and Paller, 2004) in accordance with hierarchical models of face recognition (Bruce and Young, 1986). Furthermore, it has been hypothesized that participants may have difficulties preventing identification, that is, it is not enough to find a face familiar, one has to retrieve some knowledge about the identity of the person to behave appropriately (Bruce and Young, 1986; Valentine, 2001). Hence, most RTs reported to date may be rather long. This suggests that the speed of the fastest answers in face recognition tasks cannot be properly assessed if time constraints are not used to try to prevent participants from accessing the identification level.

Overall, no clear picture has emerged about the real speed of face recognition, mainly because no speed constraints have been used to our knowledge. However, the fastest RTs reported to date are around 400 ms. In Anaki et al. (2007), subjects had to categorize a large number of faces (180 famous and 180 unknown faces) using a yes/no paradigm. Mean RT was 411 ms. In a recent study by Ramon et al. (2011), minimum (not mean) RTs were around 370 ms in a task in which subjects had to recognize personally known faces (28 classmates) among unknown matched faces. It can thus be hypothesized that face familiarity should be at least as fast as 400 ms, and probably faster if speed constraints are used. Here, we report two experiments run with speed constraints and concentrate on bottom-up recognition. In the first experiment, participants had to recognize famous faces among unknown ones during a rapid go/no-go task. In the second experiment, we applied a new paradigm adding additional time constraints on responses.

GENERAL METHODS

EXPERIMENTAL SETTING

Participants sat in a dimly lit room, 90 cm from a CRT computer screen. Stimuli were presented using Eprime 2.0 software and subtended a visual angle of $\sim 7.2 \times 10.7$. The photographs were displayed on a black background. To answer, participants had to raise their fingers from an infrared response pad as quickly as possible (e.g., Rousselet et al., 2003).

BEHAVIORAL PERFORMANCE ANALYSES

Performance (accuracy) and bias were computed using d' and C measures (Snodgrass and Corwin, 1988). Based on the Signal Detection Theory, these measures reflect respectively the discrimination performance between targets and distractors and the strategy used (positive if conservative, negative if liberal). As 0 and 100% cannot be Z-transformed, a correction was applied where appropriate following Snodgrass and Corwin (1988). As some participants failed to do the task [χ^2 -test between hits and false alarms (FA), $p < 0.05$], their data were discarded from further analyses (see Table 1 for details). RTs < 200 ms were considered as anticipation and were discarded from analyses (Rousselet et al., 2003; Barragan-Jason et al., 2012). To obtain an estimation of the minimal processing time required to recognize targets, the minimal behavioral reaction time (minRT) was computed by determining the latency at which correct go-responses (hits) started to significantly outnumber incorrect go-responses (FA; Rousselet et al., 2003; Bacon-Macé et al., 2007). For each condition, the analyses were performed either across trials (by pooling all trials from all participants for a given condition) and across participants (mean of all participants' individual mean performances). Across-trial analyses have been used in previous studies (Rousselet et al., 2003; Barragan-Jason et al., 2012; Besson et al.,

Table 1 | Results for each experiment.

		Experiment 1: speeded go/no-go	Experiment 2: SAB
Succeeded on the task/underwent the task	<i>N</i> (%)	31/31 (100%)	87/101 (86.1%)
Accuracy (d')	Median	1.27	0.98
	First and third quartiles	[0.94; 1.51]	[0.59; 1.32]
	Range	[0.38; 1.82]	[0.33; 2.22]
	Across trials	1.11	0.90
Bias (C)	Median	0.55	0.07
	1st and 3rd quartiles	[0.34; 0.85]	[-0.13; 0.39]
	Range	[-0.13; 1.95]	[-1.00; 1.78]
	Across trials	0.54	0.09
Obtained a minRT	<i>N</i>	30/31 (96.8%)	57/87 (65.5%)
Minimum RTs	Median	555	420
	First and Third quartiles	[510; 600]	[390; 480]
	Range	[390; 780]	[360; 540]
Obtained a minRT at or before 420 ms	<i>N</i>	2/31 (6.5%)	32/87 (36.8%)
	Across trials	450	350

M, mean; *N*, number of participants; *RT*, reaction time; *SD*, standard deviation; *minRT*, minimal RT.

2012) and are like building a “meta-participant,” reflecting the performance over all the population. MinRTs across trials were computed using 10 ms time bins and determined as the middle of the first bin that was significant, χ^2 -test, $p < 0.05$, followed by at least three significant consecutive bins. Across participants, in order to allow for the lower statistical power than with across-trial data since there were fewer trials, we used 30 ms time bins and a Fisher’s exact test ($p < 0.05$), followed by at least two significant consecutive bins. Because of the non-normality of the data, Wilcoxon non-parametric tests (to compare bias of participants to 0) and non-parametric Spearman’s rank correlation coefficient were used.

EXPERIMENT 1: RAPID GO/NO-GO CATEGORIZATION TASK

PARTICIPANTS

Thirty-one participants [17 female, median age: 24, (range: [19–37]), 27 right-handers] with normal or corrected-to-normal vision volunteered and gave their written informed consent to participate in the experiment.

STIMULI

Stimuli consisted of 540 photographs of unknown human faces and 270 photographs of famous faces (Brad Pitt, Bill Gates, etc.) chosen in a previous experiment as being recognized by people between 20 and 40 years old. All faces were presented in their natural context (i.e., they were not cropped and some background could be seen). Photographs of unknown faces were chosen to look like those of famous people in terms of quality (professional photographs), attractiveness (most of the photographs were of models) and emotion so that participants could not base their answers on these criteria. Each image was 320×480 pixels. Both series were comparable in luminance, contrast, number of pixels of the face in the image (manually cropped from their background). We also controlled other factors such as head orientation, emotion, and gaze (see supplementary Table 1 of Barragan-Jason et al., 2012). Examples of stimuli are provided in **Figure A1A** in Appendix.

PROTOCOL

Experiment 1 consisted of a go/no-go recognition task (Famous/non-Famous recognition task) divided into three blocks of 180 (90 targets randomly chosen from the famous face stimulus set and 90 distractors randomly chosen from the unknown face stimulus set. Random selection of images was done individually for each participant). Participants were trained before each condition with a specific set of stimuli. Participants were instructed to raise their fingers from an infrared response pad (go response) as quickly as possible when a target (a famous face) was presented. At the beginning of each trial, a fixation cross appeared for a random interval (300–600 ms), followed by a photograph flashed for 100 ms and a black screen for 1000 ms (**Figure 1A**). Stimuli were randomly displayed in blocks and among participants.

SPEED CONSTRAINTS

Stimuli were flashed quickly (100 ms) and participants had to answer before 1000 ms post-stimulus. Participants performed training sessions with dedicated stimuli before each task and they

could repeat training if they wanted. After each block, including the training session, mean RTs, and false-alarm rates were displayed so that participants could monitor their performance. Lastly, they received strong encouragement before and between blocks to answer as fast as possible. In particular, after each block, they were asked to “beat” their RT score.

RESULTS

Results across participants and across trials are presented in **Table 1**. Individual results are presented in **Figures 2A,B**. No participants failed to do the task and most of the participants performed it well (d' : median = 1.27). Participants used a rather conservative strategy, with a bias significantly different from 0 [Wilcoxon test, $Z(31) = 488$, $p < 0.0001$; C : median = 0.55; **Figure 2C**]. The median of minRTs across participants was 555 ms (range = [390–780]). Intriguingly, focusing on the fastest minRTs, 2 participants out of 31 (6.5%) had a minRT at 390 ms (with the following bin at 420 ms being empty, **Figure 2D**). No correlation was found between d' values and minRTs ($\rho = -0.18$, $p = 0.33$; **Figure 2A**). Across trials, median RT was 626 ms and minimal RT was 450 ms. The RT distribution is presented in **Figure 3**.

DISCUSSION

This experiment is in agreement with a previous study (Barragan-Jason et al., 2012) and suggests that participants were rather slow overall since the median of minimal RTs was 555 ms, despite the use of speed constraints. However, the variability of RTs across participants was high. Intriguingly, two participants appeared much faster than the rest of the group, yet showed comparable accuracy. They appeared even faster than the across-trial minRT. This suggests that the speed constraints we used in this experiment may not have been optimal. We therefore tried to constrain participants to use an even faster strategy in Experiment 2.

EXPERIMENT 2: THE SAB PROCEDURE: EXTREME SPEED CONSTRAINTS

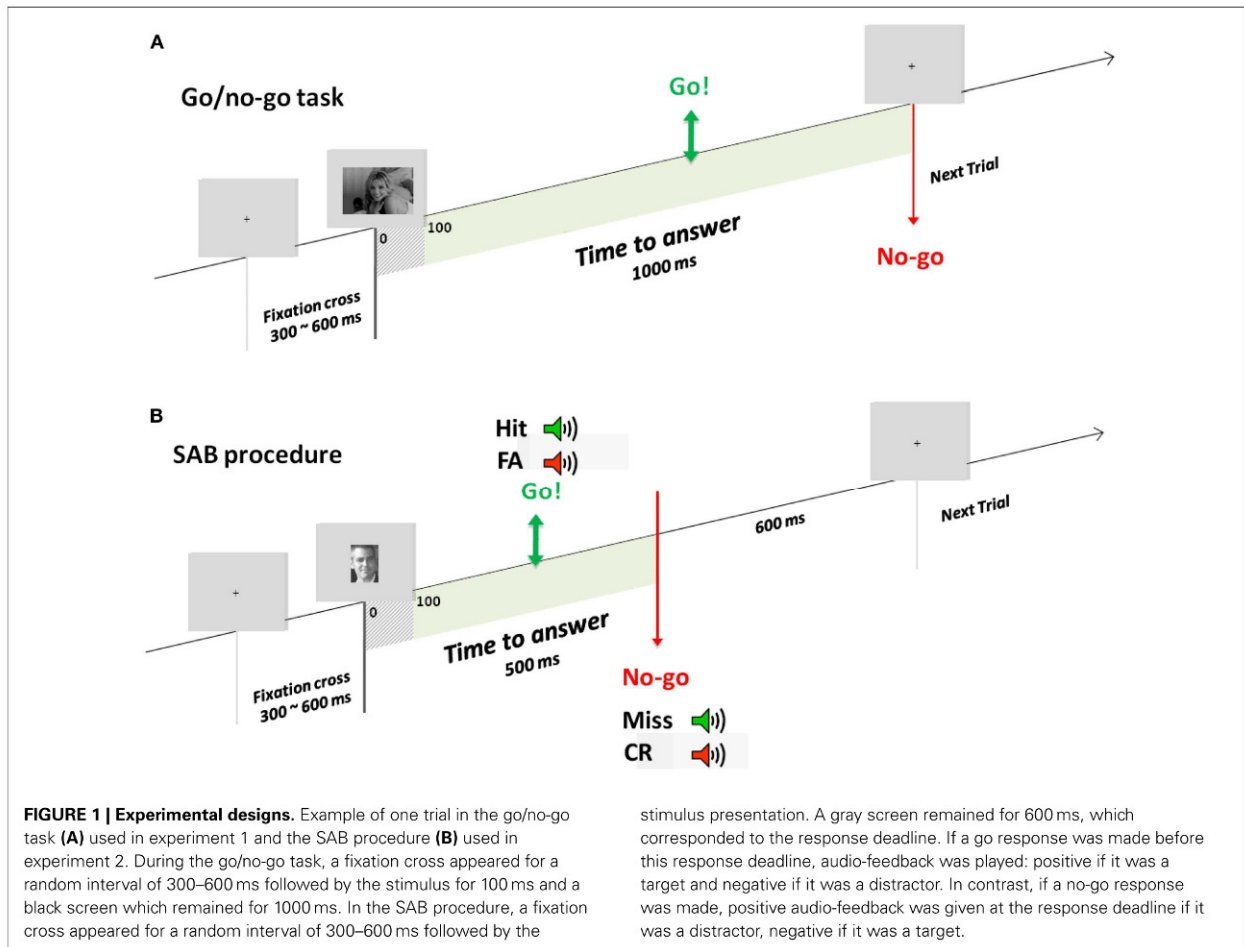
A recent study introduced the Speed and Accuracy Boosting (SAB) procedure (Besson et al., 2012). This novel protocol is assumed to constrain participants to use their fastest strategy and could thus allow assessing whether speed constraints in Experiment 1 were optimal or not. Basically, the SAB relies on a response deadline and audio-feedbacks to constrain subjects to answer both quickly and accurately (**Figure 1B**). We also increased the number of subjects ($N = 101$) in order to determine a robust minimal RT.

PARTICIPANTS

A total of 101 participants (67 females) were included in this study (median age: 25, range: [18–30], all right-handers). All participants had normal or corrected-to-normal vision, volunteered, and gave their written informed consent to participate in the experiment.

STIMULI

Stimuli consisted of 140 grayscale photographs of famous faces (corresponding to the images that were recognized with the best accuracy in experiment 1) and 140 unknown faces chosen randomly in the set of 540 unknown faces that remained the same



for all participants. Because a previous study had shown that the SAB paradigm was highly demanding, all faces were cut out with the same size (208 × 279 pixels, visual angle: ~4.7 × 6.3°) from their context. Stimuli were presented one by one, in the center of a gray screen. Examples of stimuli are provided in Figure A1B in Appendix.

THE SAB PROCEDURE

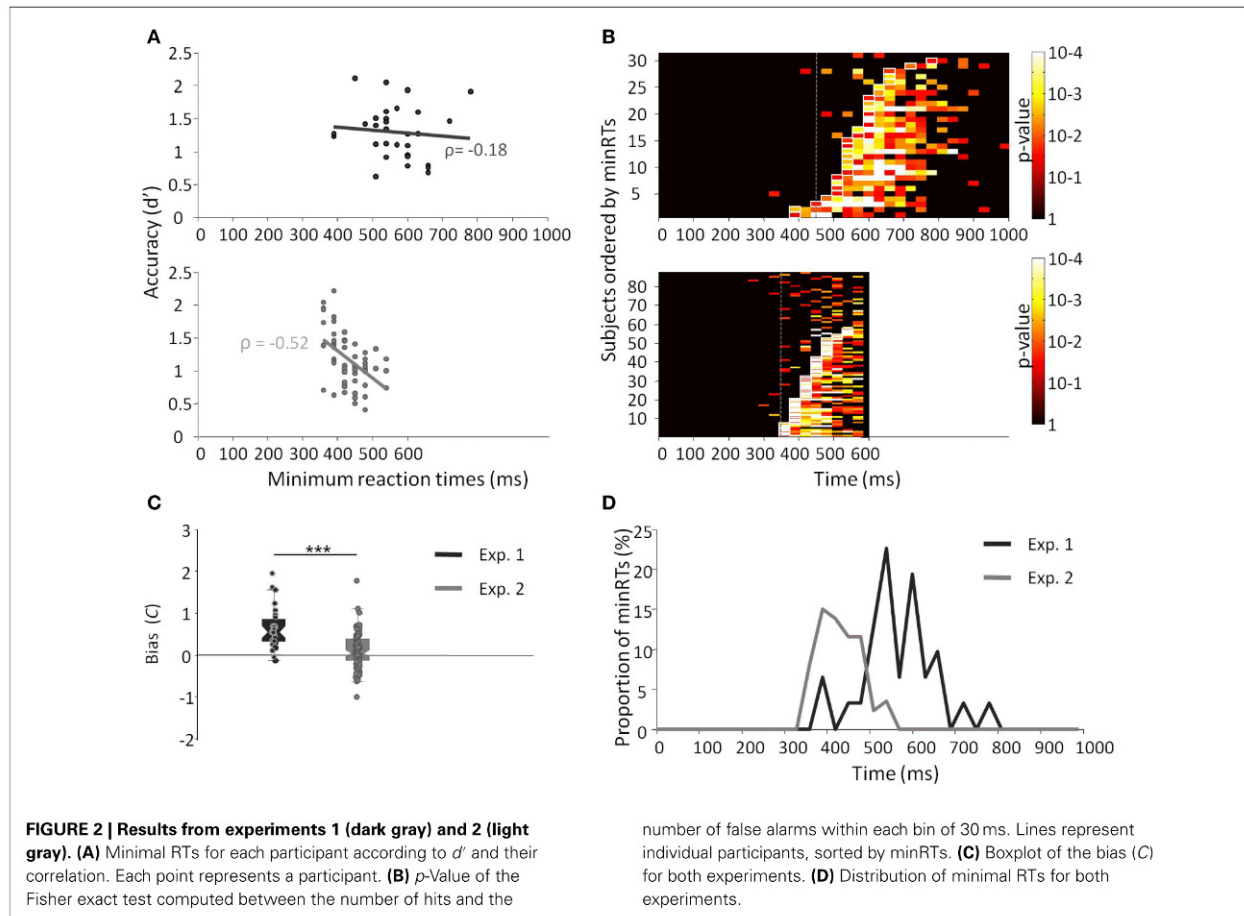
Based on a classical go/no-go task, the SAB constrains participants to answer before a response deadline following stimulus onset (Figure 1B). Here, based on earlier results (Besson et al., 2012), we used a response deadline of 600 ms (almost no subject can perform the task with a deadline at 500 ms). If a go response was made before this response deadline, an audio-feedback was played, positive if the item was a target (hit), negative if the item was a distractor (false-alarm). If a no-go response was made, audio-feedback was given at the response deadline, positive if the item was a distractor (correct no-go), or negative if the item was a target (omission). Before presentation of each item, a fixation cross was displayed for a pseudo-random time between 300 and 600 ms. Items were presented for 100 ms (included in the response deadline). Each experiment was preceded by two training blocks (for

each training block: 10 target stimuli, to be recognized among 10 distractor stimuli). The task was made of one block but a self-paced pause was proposed every 20 items. A pause of minimum 30 s was provided in the middle of the experiment (after 140 items).

RESULTS

The results across participants and across trials are presented in Table 1. Individual results are presented in Figures 2A,B. Some participants (N = 14, i.e., 13.9%) failed to do the task, and their results were discarded. Participants used a slightly conservative strategy [C: median = 0.07; Wilcoxon test, Z(101) = 1403, p = 0.02; Figure 2C]. Median d' for the other 87 participants was 0.98. A minRT could be calculated for 57 of the 87 participants. The median of minRTs across participants was 420 ms (range = [360–540]). A significant negative correlation was found between d' values and minimal RTs (ρ = -0.52, p < 0.0001; Figure 2A). Across trials, median RT was 439 ms and minRT was 350 ms. RT distribution is presented in Figure 3.

Compared to Experiment 1, minRTs were clearly shifted to the left (i.e., proportionally more participants performed at optimal speed, Figure 2D). Additionally, a significantly different



bias was observed between the two experiments, participants being more conservative in Experiment 1 than in Experiment 2 [$U(31) = 2555, p < 0.0001$; **Figure 2C**].

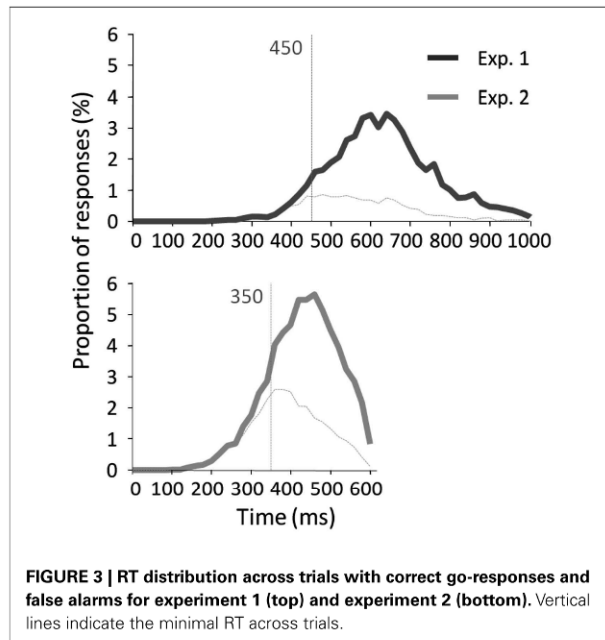
DISCUSSION

The main aim of this experiment was to determine the minimum RT needed to recognize a face. With a large population, this experiment showed that (1) a large proportion of participants showed individual minRTs faster than 400 ms; (2) 360 ms was the fastest individual minRT (350 ms across trials). Overall, this experiment brings strong evidence that face recognition is possible in ~ 360 ms and probably not faster than this. However, and importantly, the fastest RTs were not much modified compared to Experiment 1.

GENERAL DISCUSSION

The present study investigates the minimal time strictly necessary to recognize a face. A large number of famous faces were used in both experiments, preventing subjects from relying on arbitrary or idiosyncratic visual clues (i.e., specific hair styles) that would have facilitated recognition. Our experiments thus clearly assess the speed of bottom-up recognition. In Experiment 1, we showed that participants could spontaneously recognize famous

faces in as little as 390 ms during a challenging go/no-go categorization task (range: [390–780]). A large variability in RTs was observed among participants however. Fast participants (6.5%) could recognize faces in only 390 ms, whereas slow participants needed roughly 165 ms more to perform the same task. In Experiment 2, we therefore employed the SAB procedure, which adds a response deadline (here at 600 ms post-stimulus onset) to speed up responses and an audio-feedback (i.e., positive or negative) to optimize accuracy in order to encourage participants to use their fastest strategy. This highly demanding task was efficient since participants recognized famous faces faster, with a smaller time range [360–540 ms], and without any speed/accuracy trade-off. Across-trial minRTs shifted from 450 to 350 ms. However, the gain in individual fastest minRTs was relatively small as it shifted by only 30 ms, from 390 to 360 ms, suggesting that the fastest participants in Experiment 1 were already (and spontaneously) close to optimum performance. Across the two experiments, and despite different conditions, it thus appears that human participants can recognize famous faces in as little as 360–390 ms and that they cannot perform faster. This is much longer than the time needed to detect faces in natural scenes (250–290 ms, reviewed in Fabre-Thorpe, 2011) using similar behavioral paradigms. This lower behavioral bound at 360 ms is also an upper bound for



neuronal processing. Given that about 100–130 ms are needed for decision and motor responses (Kalaska and Crammond, 1992; VanRullen and Thorpe, 2001b), this suggests that the fastest neural processes underlying face familiarity have occurred by 260 ms. This is clearly not in the time-window of the well-known component peaking at 170 ms in *M/EEG* studies and thought to index access to face representation. All in all, this suggests that face familiarity requires specific processes beyond face detection or access to face representation. These implications are discussed below.

Recognition memory has been largely described as being supported by two processes, familiarity and recollection (Mandler, 1980; Yonelinas and Levy, 2002; Yonelinas et al., 2010). The former (mere feeling that an item has been experienced previously) would be automatic and rapid, the latter (retrieval of specific contextual details) would be more effortful and time consuming (Juola et al., 1971; Brown and Aggleton, 2001; Rugg and Curran, 2007; Besson et al., 2012; Staresina et al., 2012). Therefore, we can hypothesize that a fast strategy relies merely on a feeling of familiarity, whereas a slow strategy involves the recollection of information about the person, which takes time. Most of the participants in Experiment 1 appeared to take some time to produce their responses compared to two “fast” participants. This appears to be in agreement with the idea that most are not satisfied by a mere feeling of familiarity but also need to identify the face (Bruce and Young, 1986; Valentine, 2001).

The SAB procedure was apparently successful at constraining participants to rely on a faster, familiarity-based, procedure since minRTs were clearly shifted toward a minimal boundary around 360–390 ms. Participants were found to be much less conservative in Experiment 2 than in Experiment 1 (Figure 2C), supporting

the idea that participants used a different strategy. A conservative strategy would be expected if participants were allowed some time (even under speed constraints but without a response deadline) so that they could optimize the hit rate and diminish FA, which are socially inadequate. However, because stimuli were different between experiment 1 and 2, it is possible that just using stimuli of experiment 2 in experiment 1 would have generated the results observed with the SAB procedure. It could be interesting to verify this point in another study. Overall, both studies converge to a minimal boundary at 360–390 ms.

What can this 360–390 ms time limit tell us about underlying neural mechanisms? Considering the literature on rapid object categorization, it seems that about 250–290 ms are needed to produce reliable behavioral responses when categorizing visual objects (Fabre-Thorpe et al., 2001; VanRullen and Thorpe, 2001a; Rousselet et al., 2003; Joubert et al., 2007; Macé et al., 2009; Fabre-Thorpe, 2011). Knowing that the time to trigger a manual response is around 100–130 ms (Kalaska and Crammond, 1992; VanRullen and Thorpe, 2001b), object categorization would rely on neural activity starting at about 120 ms. Within this framework, Dicarlo et al. (2012) suggest that object recognition is consistent with feed-forward inter-area processing involving about 10 synapses from the retina to high level visual areas [infero-temporal cortex (IT)]. Considering that 10 ms are needed to transfer information between each of these different areas, Dicarlo et al. (2012) proposed that a first high level representation of the object can be available around 100 ms after its presentation (e.g., Desimone et al., 1984; Logothetis and Sheinberg, 1996; Liu et al., 2009). This feed-forward hypothesis is consistent with recent behavioral studies showing that participants can initiate saccades toward visual objects (faces, animals) in as little as 100–120 ms after stimulus onset (Kirchner and Thorpe, 2006; Crouzet et al., 2010).

Here, we find that recognizing faces takes ~100 ms longer than object categorization. It could be proposed that face recognition relies on the same feed-forward mechanisms that have been posited for object categorization but with the recruitment of additional areas higher up in the visual stream. Visual recognition has traditionally been considered as a hierarchical process where visual representations become gradually more invariant and specific along the pathway. Familiarity with a face requiring the highest level of specificity, visual areas in the highest area of the visual ventral pathway, such as the perirhinal cortex or even the temporal pole, could be recruited for such a process. Evidence in favor of the implication of the anterior temporal lobes in person processing are numerous, including studies of brain-lesioned patients suffering from person agnosia (Joubert et al., 2004, 2006) and fMRI studies (e.g., Haxby et al., 2000). Furthermore, medial temporal lobe structures such as perirhinal and entorhinal cortex or hippocampus could be involved in these processes, as their role in recognition memory tasks has often been underlined (Bowles et al., 2007; Diana et al., 2007; Montaldi and Mayes, 2010; Staresina et al., 2012) and as it is also in these areas that “person-specific” neurons are found (Quiroga et al., 2005). The perirhinal cortex, in particular, is the highest area in the visual pathway and is thought to be a critical node for familiarity (Barbeau et al., 2005, 2011; Aggleton and Brown, 2006).

If face recognition is only feed-forward, roughly 10 additional synapses should be activated. However, direct projections have been reported from IT to the perirhinal and temporal pole (Suzuki and Amaral, 1994a,b) so that the additional time necessary should be 20–30 ms at the very most. Thus, it appears implausible that face recognition should rely on a purely feed-forward process.

Another possibility, proposed by Hochstein and Ahissar (2002), distinguishes vision-at-a-glance based on feed-forward activity, from vision-with-scrutiny, based on processes beginning at the top of the hierarchy and “gradually returning as needed” to the ventral stream (Hochstein and Ahissar, 2002; Hegdé, 2008) in order to refine perceptual representations (Bullier et al., 2001). In line with this idea, an early activity in response to faces was observed at 130 ms in the anterior frontal gyrus, which could signal to areas at the top of the hierarchy that a face has been detected (Bar et al., 2006; Barbeau et al., 2008). Furthermore, a period of massively parallel processing has been identified in the whole visual ventral stream at 240 ms during a famous/unknown recognition task in intracerebral recordings in epileptic patients (Barbeau et al., 2008). Additionally, such latency could correspond to a differential activity between famous and unknown faces in the perirhinal cortex (Trautner et al., 2004). It is noteworthy that latencies in the hippocampus are delayed by about 80–100 ms compared to those of the perirhinal cortex (Trautner et al., 2004; Barbeau et al., 2008; Mormann et al., 2008). Considering the 100–130 ms necessary to trigger a manual response, this neural activity at 240 ms could be the basis for the first reliable behavioral responses at 360 ms observed in this study. Hence, face recognition would not rely on a first pass of feed-forward activity, but would more plausibly involve parallel processes implying both local and inter-area feed-back communication within and among the whole ventral stream.

An alternative can be formulated, however. A core network for face processing involving the Occipital Face Area (OFA), the Fusiform Face Area (FFA), and the posterior superior temporal sulcus has been identified and studied extensively (Haxby et al., 2000, 2001; Gobbini and Haxby, 2006). Because these areas, the FFA and OFA in particular, show an adaptation effect for identity, it has been proposed that this core network could be involved in representing individual faces (Rossion, 2008, 2009). Consequently, this core network could be sufficient to support face recognition. Furthermore, based on the study of patients with brain lesions, it has been proposed that this core network does not rely on feed-forward processing (from posterior occipital areas to the OFA to the FFA) but on connections from posterior areas to the FFA, then back to the OFA using reentrant loops (Rossion, 2008, 2009). Hence, the latency we observe for familiarity-based recognition could be due to the time needed for this reentrant processing to take place, for instance to refine visual information. We believe this is a reasonable alternative to the idea put forward above that face familiarity would require the whole visual ventral stream and, to our mind, this alternative merits further investigation. At this stage however, we note that the activity of this core network is probably reflected in the component peaking around 170 ms recorded using M/EEG. This

component is supposed to reflect configural/holistic processes (e.g., Gosling and Eimer, 2011) but some studies suggest that it may also reflect individuation/recognition processes (e.g., Jemel et al., 2010). Behavioral latencies reported in the current study appear incompatible with this early component. Furthermore, such a scheme would discard the role of the perirhinal cortex in face recognition whereas, as already mentioned, this area appears to be a key node in familiarity, and faces elicit prominent activity in this region (Trautner et al., 2004; Dietl et al., 2005; Barbeau et al., 2008).

It should be noted that a potential limit to our study is that stimuli were different in Experiments 1 and 2, implying that performance of the two tasks cannot be directly compared. However, this is not a major problem since results in Experiments 1 and 2 are actually congruent on the idea that the fastest individual RTs occur around 360–390 ms, which is the main emphasis of this study. Although more subjects performed around 360–390 ms in Experiment 2, the use of easier stimuli and stronger speed constraints did not allow them to be much faster than in Experiment 1. Additionally, previous studies that used different paradigms or type of stimuli reported behavioral latencies that seem consistent with our results (418 ms in Anaki et al., 2007; 380 ms in Ramon et al., 2011; 431 ms in Kampf et al., 2002). Anaki et al. (2007) and Kampf et al. (2002) studies were quite similar to our experiments: they used similar categories of faces (famous vs. unknown) and a comparable number of stimuli (180 targets vs. 180 distractors in Anaki et al. and 144 vs. 288 in Kampf et al.), i.e., subjects were in a bottom-up recognition situation. However, these authors used yes/no tasks rather than a go/no-go task as here; they didn’t use any speed constraints and they focused on mean rather than minimal RTs. In contrast, Ramon et al. (2011) reported minimum RTs but a small set of faces was used (28 faces of classmates). The impact of this restricted set of faces on speed remains to be determined. These previous studies suggest that the lower bound for the fastest RTs were reached independently of the conditions and stimuli used, confirming our current results performed under speed constraints and in a bottom-up situation.

In conclusion, the current study has determined that the very minimal RT to recognize famous faces among unknown ones is around 360–390 ms after stimulus onset. It seems that such latencies are consistent with the speed of recognition memory in general (i.e., objects and abstract patterns, Besson et al., 2012), raising the question of whether the familiarity processes used to recognize faces are face-specific or are related to a general familiarity system. The SAB procedure seems an efficient method to determine the minimal time needed to perform a cognitive task. Such a method could be used to study other kinds of familiar faces, such as personally known faces (Ramon et al., 2011) or newly learned faces (Tanaka et al., 2006). We have discussed which model of activation of the visual ventral stream could account for such latencies. Three models were proposed and the one favored to date is that of an activation of the whole visual ventral stream up to anterior areas such as the perirhinal cortex, combined with parallel and feed-back processes. Further studies are needed to assess these three models of activation better.

REFERENCES

- Aggleton, J. P., and Brown, M. W. (2006). Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 10, 455–463.
- Anaki, D., and Bentin, S. (2009). Familiarity effects on categorization levels of faces and objects. *Cognition* 111, 144–149.
- Anaki, D., Zion-Golumbic, E., and Bentin, S. (2007). Electrophysiological neural mechanisms for detection, configural analysis and recognition of faces. *Neuroimage* 37, 1407–1416.
- Bacon-Macé, N., Kirchner, H., Fabre-Thorpe, M., and Thorpe, S. J. (2007). Effects of task requirements on rapid natural scene processing: from common sensory encoding to distinct decisional mechanisms. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 33, 1013–1026.
- Baird, L. M., and Burton, A. M. (2008). The bilateral advantage for famous faces: interhemispheric communication or competition. *Neuropsychologia* 46, 1581–1587.
- Bar, M., Kassam, K. S., Ghuman, A. S., Boshyan, J., Schmid, A. M., Schmidt, A. M., et al. (2006). Top-down facilitation of visual recognition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 449–454.
- Barbeau, E. J., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., Ceccaldi, M., and Poncet, M. (2005). Preserved visual recognition memory in an amnesic patient with hippocampal lesions. *Hippocampus* 15, 587–596.
- Barbeau, E. J., Pariente, J., Felician, O., and Puel, M. (2011). Visual recognition memory: a double anatomofunctional dissociation. *Hippocampus* 21, 929–934.
- Barbeau, E. J., Taylor, M. J., Regis, J., Marquis, P., Chauvel, P., and Liégeois-Chauvel, C. (2008). Spatio-temporal dynamics of face recognition. *Cereb. Cortex* 18, 997–1009.
- Barragan-Jason, G., Lachat, F., and Barbeau, E. J. (2012). How fast is famous face recognition? *Front. Psychol.* 3:454. doi:10.3389/fpsyg.2012.00454
- Bentin, S., and Deouell, L. Y. (2000). Structural encoding and identification in face processing: ERP evidence for separate mechanisms. *Cogn. Neuropsychol.* 17, 35–55.
- Besson, G., Ceccaldi, M., Didic, M., and Barbeau, E. J. (2012). The speed of visual recognition memory. *Vis. Cogn.* 20, 1131–1152.
- Bowles, B., Crupi, C., Mirsattari, S. M., Pigott, S. E., Parrent, A. G., Pruessner, J. C., et al. (2007). Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 16382–16387.
- Brown, M. W., and Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 51–61.
- Bruce, V., and Young, A. (1986). Understanding face recognition. *Br. J. Psychol.* 77, 305–327.
- Bullier, J., Hupé, J. M., James, A. C., and Girard, P. (2001). The role of feedback connections in shaping the responses of visual cortical neurons. *Prog. Brain Res.* 134, 193–204.
- Caharel, S., Bernard, C., Thibaut, F., Haouzir, S., Di Maggio-Clozel, C., Allio, G., et al. (2007). The effects of familiarity and emotional expression on face processing examined by ERPs in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 95, 186–196.
- Caharel, S., Courtay, N., Bernard, C., Lalonde, R., and Rebaï, M. (2005). Familiarity and emotional expression influence an early stage of face processing: an electrophysiological study. *Brain Cogn.* 59, 96–100.
- Crouzet, S. M., Kirchner, H., and Thorpe, S. J. (2010). Fast saccades toward faces: face detection in just 100 ms. *J. Vis.* 10, 1–17.
- Desimone, R., Albright, T. D., Gross, C. G., and Bruce, C. (1984). Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J. Neurosci.* 4, 2051–2062.
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., and Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 11, 379–386.
- Dícarlo, J. J., Zoccolan, D., and Rust, N. C. (2012). How does the brain solve visual object recognition? *Neuron* 73, 415–434.
- Dietl, T., Trautner, P., Staedtgen, M., Vannuchi, 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, 401–407.
- Fabre-Thorpe, M. (2011). The characteristics and limits of rapid visual categorization. *Front. Psychol.* 2:243. doi:10.3389/fpsyg.2011.00243
- Fabre-Thorpe, M., Delorme, A., Marlot, C., and Thorpe, S. (2001). A limit to the speed of processing in ultra-rapid visual categorization of novel natural scenes. *J. Cogn. Neurosci.* 13, 171–180.
- Gobbini, M. I., and Haxby, J. V. (2006). Neural response to the visual familiarity of faces. *Brain Res. Bull.* 71, 76–82.
- Gosling, A., and Eimer, M. (2011). An event-related brain potential study of explicit face recognition. *Neuropsychologia* 49, 2736–2745.
- Haxby, J. V., Gobbini, M. I., Furey, M. L., Ishai, A., Schouten, J. L., and Pietrini, P. (2001). Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science* 293, 2425–2430.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., and Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 4, 223–233.
- Hegdè, J. (2008). Time course of visual perception: coarse-to-fine processing and beyond. *Prog. Neurobiol.* 84, 405–439.
- Herzmann, G., Schweinberger, S. R., Sommer, W., and Jentsch, I. (2004). What's special about personally familiar faces? A multimodal approach. *Psychophysiology* 41, 688–701.
- Hochstein, S., and Ahissar, M. (2002). View from the top: hierarchies and reverse hierarchies in the visual system. *Neuron* 36, 791–804.
- Jemel, B., Schuller, A.-M., and Goffaux, V. (2010). Characterizing the spatio-temporal dynamics of the neural events occurring prior to and up to overt recognition of famous faces. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 2289–2305.
- Joubert, O. R., Rousselet, G. A., Fize, D., and Fabre-Thorpe, M. (2007). Processing scene context: fast categorization and object interference. *Vision Res.* 47, 3286–3297.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Ranjeva, J.-P., Christophe, M., Didic, M., et al. (2006). The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia: cognitive and neuroanatomical profile of three patients. *J. Neurol.* 253, 1447–1458.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Sontheimer, A., Ceccaldi, M., and Poncet, M. (2004). A longitudinal case study of right temporal variant frontotemporal degeneration. *Neurology* 63, 1962–1965.
- Juola, J. F., Fischler, I., Wood, C. T., and Atkinson, R. C. (1971). Recognition time for information stored in long-term memory. *Percept. Psychophys.* 10, 8–14.
- Kalaska, J., and Crammond, D. (1992). Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science* 255, 1517–1523.
- Kampf, M., Nachson, I., and Babkoff, H. (2002). A serial test of the laterality of familiar face recognition. *Brain Cogn.* 50, 35–50.
- Kirchner, H., and Thorpe, S. J. (2006). Ultra-rapid object detection with saccadic eye movements: visual processing speed revisited. *Vision Res.* 46, 1762–1776.
- Lewis, M. B., and Ellis, H. D. (2000). The effects of massive repetition on speeded recognition of faces. *Q. J. Exp. Psychol. A.* 53, 1117–1142.
- Liu, H., Agam, Y., Madsen, J. R., and Kreiman, G. (2009). Timing, timing: fast decoding of object information from intracranial field potentials in human visual cortex. *Neuron* 62, 281–290.
- Logothetis, N. K., and Sheinberg, D. L. (1996). Visual object recognition. *Annu. Rev. Neurosci.* 19, 577–621.
- Macé, M. J.-M., Joubert, O. R., Nespoulous, J.-L., and Fabre-Thorpe, M. (2009). The time-course of visual categorizations: you spot the animal faster than the bird. *PLoS ONE* 4:e5927. doi:10.1371/journal.pone.0005927
- Mandler, G. (1980). Recognizing: the judgment of previous occurrence. *Psychol. Rev.* 87, 252–271.
- Montaldi, D., and Mayes, A. R. (2010). The role of recollection and familiarity in the functional differentiation of the medial temporal lobes. *Hippocampus* 20, 1291–1314.
- Mormann, F., Kornblith, S., Quiroga, R. Q., Kraskov, A., Cerf, M., Fried, I., et al. (2008). Latency and selectivity of single neurons indicate hierarchical processing in the human medial temporal lobe. *J. Neurosci.* 28, 8865–8872.
- Quiroga, R. Q., Reddy, L., Kreiman, G., Koch, C., and Fried, I. (2005). Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature* 435, 1102–1107.
- Ramon, M., Caharel, S., and Rossion, B. (2011). The speed of recognition of personally familiar faces. *Perception* 40, 437–449.
- Rosch, E. (1975). Cognitive representations of semantic categories. *J. Exp. Psychol. Gen.* 104, 192.
- Rossion, B. (2008). Constraining the cortical face network by neuroimaging studies of acquired prosopagnosia. *Neuroimage* 40, 423–426.
- Rossion, B. (2009). “Clarifying the functional neuro-anatomy of face perception by single case neuroimaging studies of acquired prosopagnosia,” in *Cortical Mechanisms of Vision*, eds L. Harris and M. Jenkin (Cambridge: Cambridge University Press), 171–207.

- Rousselet, G. A., Macé, M. J.-M., and Fabre-Thorpe, M. (2003). Is it an animal? Is it a human face? Fast processing in upright and inverted natural scenes. *J. Vis.* 3, 440–455.
- Rugg, M. D., and Curran, T. (2007). Event-related potentials and recognition memory. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 11, 251–257.
- Snodgrass, J. G., and Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *J. Exp. Psychol. Gen.* 117, 34–50.
- Staresina, B. P., Fell, J., Do Lam, A. T. A., Axmacher, N., and Henson, R. N. (2012). Memory signals are temporally dissociated in and across human hippocampus and perirhinal cortex. *Nat. Neurosci.* 15, 1167–1173.
- Suzuki, W. A., and Amaral, D. G. (1994a). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 350, 497–533.
- Suzuki, W. A., and Amaral, D. G. (1994b). Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *J. Neurosci.* 14, 1856–1877.
- Tanaka, J. W. (2001). The entry point of face recognition: evidence for face expertise. *J. Exp. Psychol. Gen.* 130, 534–543.
- Tanaka, J. W., Curran, T., Porterfield, A. L., and Collins, D. (2006). Activation of preexisting and acquired face representations: the N250 event-related potential as an index of face familiarity. *J. Cogn. Neurosci.* 18, 1488–1497.
- Thorpe, S., Fize, D., and Marlot, C. (1996). Speed of processing in the human visual system. *Nature* 381, 520–522.
- Trautner, P., Dietl, T., Staedtgen, M., Mecklinger, A., Grunwald, T., Elger, C. E., et al. (2004). Recognition of famous faces in the medial temporal lobe: an invasive ERP study. *Neurology* 63, 1203–1208.
- Valentine, T. (2001). “Face-space models of face recognition,” in *Computational, Geometric, and Process Perspectives on Facial Cognition: Contexts and Challenges*, eds M. J. Wenger and J. T. Townsend (Mahwah: LEA), 83–113.
- VanRullen, R., and Thorpe, S. J. (2001a). Is it a bird? Is it a plane? Ultra-rapid visual categorisation of natural and artificial objects. *Perception* 30, 655–668.
- VanRullen, R., and Thorpe, S. J. (2001b). The time course of visual processing: from early perception to decision-making. *J. Cogn. Neurosci.* 13, 454–461.
- Yonelinas, A. P., Aly, M., Wang, W.-C., and Koen, J. D. (2010). Recollection and familiarity: examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus* 20, 1178–1194.
- Yonelinas, A. P., and Levy, B. J. (2002). Dissociating familiarity from recollection in human recognition memory: different rates of forgetting over short retention intervals. *Psychon. Bull. Rev.* 9, 575–582.
- Yovel, G., and Paller, K. A. (2004). The neural basis of the butcher-on-the-bus phenomenon: when a face seems familiar but is not remembered. *Neuroimage* 21, 789–800.
- Zheng, X., Mondloch, C. J., and Segalowitz, S. J. (2012). The timing of individual face recognition in the brain. *Neuropsychologia* 50, 1451–1461.
- Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 23 November 2012; paper pending published: 28 December 2012; accepted: 11 February 2013; published online: 04 March 2013.

Citation: Barragan-Jason G, Besson G, Ceccaldi M and Barbeau EJ (2013) Fast and famous: looking for the fastest speed at which a face can be recognized. *Front. Psychol.* 4:100. doi:10.3389/fpsyg.2013.00100

This article was submitted to *Frontiers in Cognitive Science*, a specialty of *Frontiers in Psychology*.

Copyright © 2013 Barragan-Jason, Besson, Ceccaldi and Barbeau. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in other forums, provided the original authors and source are credited and subject to any copyright notices concerning any third-party graphics etc.

APPENDIX



Etude 3. Vitesse de la détection d'un visage familier et d'un visage cible : reconnaissance bottom-up vs top-down

Article 3

“ Top-down versus bottom-up face recognition ”

Besson et al., en préparation

Introduction :

Est-ce que la limite de 360-390 ms s'applique toujours ? Dans cette étude nous questionnons le contexte dans lequel cette limite s'applique. Dans nos deux premières études, nous nous sommes focalisés sur la reconnaissance de type « bottom-up », c'est-à-dire, la reconnaissance de stimuli sans a priori ou attente sur le stimulus présenté. Il existe cependant un autre type de reconnaissance, qui consiste à reconnaître un stimulus déterminé dans un ensemble de stimuli. On a dans ce cas des attentes très précises concernant ce que l'on cherche. Ces deux types de reconnaissance peuvent être comparés aux situations écologiques de rencontrer par hasard une personne dans la rue (reconnaissance bottom-up), ou de rechercher activement une personne particulière dans une foule (reconnaissance top-down). Dans le cas d'une reconnaissance bottom-up, on peut supposer que le participant n'a pas construit d'attente précise sur le visage à reconnaître contrairement à la reconnaissance top-down, qui devrait mettre en jeu des mécanismes de préactivation de caractéristiques bas niveau de la cible à reconnaître, très tôt dans la voie visuelle ventrale, permettant peut-être de répondre rapidement. Ici, nous avons donc voulu déterminer le coût temporel comportemental de la reconnaissance bottom-up par rapport à la reconnaissance top-down, afin d'améliorer la compréhension des mécanismes sous-jacents.

Méthodes :

Afin de déterminer le temps de réaction minimum pour reconnaître un visage, 27 participants ont réalisé la procédure SAB à travers 6 conditions. Les participants ont dû réaliser une tâche de reconnaissance de type bottom-up (visages célèbres parmi des visages inconnus), une reconnaissance de type top-down (70 photographies différentes d'une même célébrité parmi des visages inconnus appariés un à un) et une catégorisation superordonnée (visages humains parmi des visages d'animaux). De plus, afin de tester l'effet d'inversion, les participants ont réalisé également ces trois conditions, mais avec des stimuli présentés à l'envers.

Résultats :

Reconnaître un visage en condition bottom-up nécessite au minimum 380 ms contre 260 ms en condition top-down et 240 ms en catégorisation superordonnée. D'autre part, l'inversion des stimuli a entraîné une dégradation des performances en reconnaissance bottom-up (les participants n'arrivaient pas à réaliser la tâche), alors que les tâches de catégorisation et de reconnaissance top-down pouvaient toujours être réalisées. Cependant, alors que l'inversion des stimuli n'avait que très peu d'influence sur la catégorisation superordonnée, une diminution des performances (baisse du d' de 4 à 2.3 et une augmentation des temps de réaction minimaux de 60 ms) a été rapportée pour la reconnaissance top-down.

Discussion :

Cette étude a permis de déterminer le temps de réaction minimum de la reconnaissance top-down (260 ms) et nous a permis de confirmer les résultats obtenus précédemment sur la reconnaissance de type bottom-up (380 ms) (*Article 1 ; Article 2*) la catégorisation à 240 ms (Rousselet et al., 2003 ; Barragan-Jason et al., 2012). La similitude des temps de réaction obtenus dans des tâches de catégorisation superordonnée et de reconnaissance top-down suggère que la reconnaissance top-down serait une forme de catégorisation. Cependant, l'effet d'inversion semble avoir une influence essentiellement sur la reconnaissance top-down suggérant une perturbation de l'accès à une représentation configurale de premier ordre (Mauer et al., 2002), tandis que la reconnaissance bottom-up, vraiment affectée par l'inversion pourrait impliquer des mécanismes additionnels à la catégorisation et à la reconnaissance top-down, notamment l'accès à une représentation holistique du visage. Pour tester ces hypothèses, il serait intéressant d'étudier la catégorisation superordonnée et la reconnaissance bottom-up au niveau cérébral.

Top-down versus bottom-up face recognition

Besson G^{1,2,4}, Barragan-Jason G¹, Thorpe SJ¹, Puma S¹, Ceccaldi M^{3,4}, Barbeau EJ^{1,2}

¹Université de Toulouse; UPS; Centre de Recherche Cerveau et Cognition; France

²CNRS; CerCo; Toulouse, France

³APHM, Service de Neurologie et Neuropsychologie, CHU Timone, Marseille, France

⁴Institut de neurosciences des systèmes, Aix-Marseille Université, INSERM U 751, Marseille, France

Corresponding author: besson@cerco.ups-tlse.fr

Running title: Top-down versus bottom-up recognition

ABSTRACT

In daily life, two types of face recognition can be distinguished: unexpected encountering, for example meeting an acquaintance in the street without any previous clue that he/she would be there, and looking for someone in the crowd. We call these two types Bottom-Up and Top-Down Face Recognition respectively (BUFR and TDFR). It is expected that, unlike BUFR, TDFR relies on the preactivation of diagnostic facial clues that will speed up and enhance recognition. We surmise that identifying the speed gain between TDFR and BUFR will reveal whether these diagnostic facial clues are available early or late during visual processing. We also compared TDFR to face categorization (categorizing human among animal faces, CAT), as it has been repeatedly documented that this could be achieved very fast. All three tasks were performed with upright or inverted faces to assess the need to access face configuration. To identify the minimum reaction time needed for TDFR, BUFR and CAT, we used a novel Speed and Accuracy Boosting procedure (SAB, Besson et al, 2012) based on a response deadline at 600 ms. In the BUFR condition, subjects had to recognize faces of different famous faces among unknown ones. In the TDFR condition, subjects had to recognize various exemplars of faces of the same famous person (either Nicolas Sarkozy or Johnny Hallyday, a famous French rock singer). 27 subjects underwent all conditions. TDFR yielded a minimum reaction time at ~260 ms, much faster than BUFR (~380 ms) and close to CAT (~240 ms). Inverted faces affected CAT very little, severely impaired BUFR and in contrast partly impaired TDFR. These results underlie the importance of distinguishing top-down from bottom-up face recognition, supply values for the speed of TDFR and BUFR and indicate that TDFR has to rely on the activation of diagnostic facial clues early in the visual ventral stream. The nature of these early facial clues and the reasons why BUFR can't rely on these early clues are discussed.

Keywords: Recognition memory; Minimal Reaction Time; Go/no-go; Faces; Speed

INTRODUCTION

Recognizing familiar faces rapidly and accurately is crucial for social interactions, for example to distinguish a friend from a foe. Traditionally, face recognition is understood as the recognition which occurs when someone unexpectedly meet an acquaintance (Figure 1A). In such case, no clue is available to help recognition, a type of recognition we call “Bottom-Up Face Recognition” (BUFR). Finding someone one is looking for (e.g. in a crowd) paradoxically would also be referred to as “face recognition” (Figure 1B). However in such case facial features diagnostic at the individual level can be preactivated by means of top-down mechanisms and probably speed up and enhance recognition. We call such recognition type “Top-Down Face Recognition” (TDFR). Face recognition thus appears to be an ambiguous expression, used indifferently for both TDFR and BUFR. To our knowledge, these two types of face recognition haven’t been contrasted explicitly, although many studies have relied on one or the other aspect of recognition. As noted, TDFR should be faster and more accurate than BUFR. Understanding how much faster could help revealing how early facial features diagnostic at the individual level are available during visual processing. Also, many people tend to think that face recognition is fast or should be fast. However is it BUFR or TDFR which is fast? And fast compared to what?

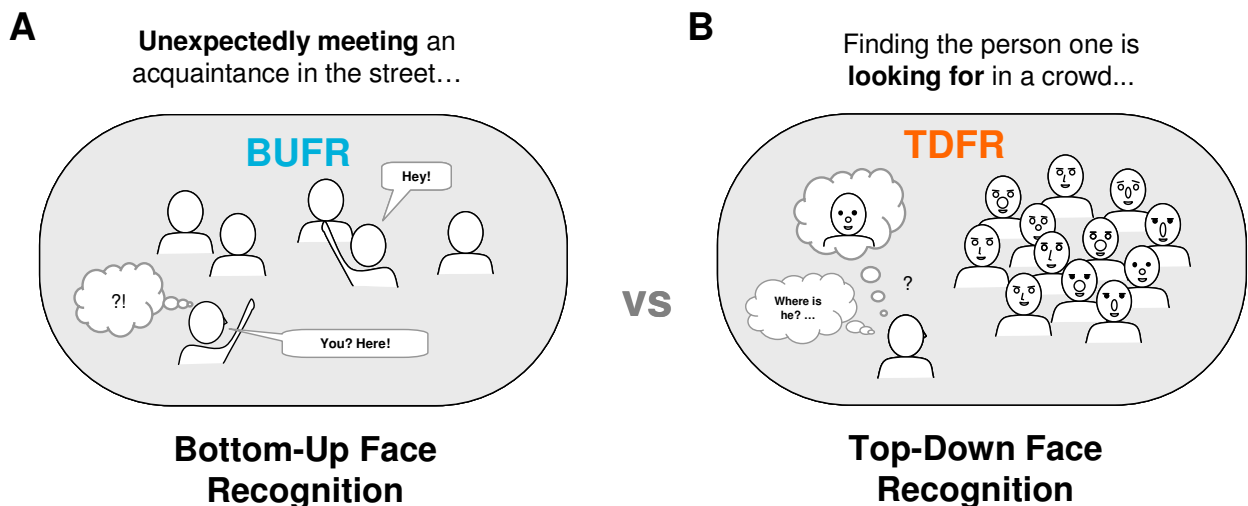


Figure 1.A) Bottom-up face recognition (BUFR) and B) top-down face recognition (TDFR) are two types of face recognition. Typically, BUFR occurs when one unexpectedly meet an acquaintance. In contrast, TDFR typically occurs when finding someone one is looking for (e.g. in a crowd).

BUFR corresponds to the cognitive processes evaluated when investigating recognition memory. Classically studied using old/new paradigms, recognition of a known face can either be based on familiarity only or on identification; familiarity being faster than identification following classic hierarchical models of face recognition (Bruce and Valentine, 1986). Moreover, it has been hypothesized that subjects may have difficulties preventing identification (Bruce & Young, 1986; Valentine, 2001), suggesting that generally, subjects may be rather slow to recognize a face in the BUFR condition. This hypothesis was confirmed recently in a study where BUFR reaction times were compared to the time needed to categorize faces at the superordinate (human face vs animal faces) or gender level (Barragan-Jason et al., 2012). Participants needed a huge 200 ms more to recognize faces than to categorize them.

Contrary to BUFR, TDFR involves processes such as goal directed attention, for example to establish a feature-based attentional set, in order to guide face recognition. Attending selectively for relevant features or stimuli has been shown to be supported by top-down modulation that affects both the magnitude of neural activity and the speed of neural processing (Gazzaley et al., 2005).

TDFR has been largely used in the face literature, using ‘category-verification task’ (Tanaka, 2001), ‘individual-level’ verification task (Anaki et al., 2009) or simply ‘face-identification task’ (e.g. Reddy et al., 2006). Basically, a verbal label is proposed to the subject (e.g. “Brad Pitt”) and subjects have to verify whether a face that is presented afterwards matches or not the label. Object can be identified at different level of abstraction (e.g. a picture of a dog can be categorized at the superordinate level as an “animal”, at the basic level as a “dog” or at the subordinate-level as a “collie”). Categorizing an object at the basic level is faster than at the subordinate level (Rosch et al., 1976). Experts usually process subordinate levels for their domain of expertise faster than basic level (Gauthier & Tarr, 1997; Johnson & Mervis, 1997; Scott et al., 2006; Tanaka & Taylor, 1991). It has been suggested that all adults may be “face experts” (Carey 1992; Carey & Diamond 1977; Tanaka & Gauthier 1997), and it has been shown that categorizing a face at the subordinate level (e.g. as “Bill Clinton”) is faster than at the basic level (e.g. as “human”) (Tanaka, 2001; Anaki et al., 2009).

Overall, TDFR should therefore be faster than BUFR. However several problems prevent reaching such conclusion. Categorizing faster does not mean being processed first (Mack et al., 2009). Most of TDFR tasks have been run without any speed constraints. It is unclear if

results showing that subordinate processing may be faster than basic level hold when speed constraints are used to study only the processes *necessary* to perform the task. For example, it has been shown that, contrary to studies which did not use speed constraints and reported only mean RTs (e.g. Rosch et al., 1976), categorization of objects at the superordinate level is in fact faster than at the basic level (Macé et al., 2009). This would support the idea of a hierarchy from fast RTs at the superordinate level to slower RTs at subordinate levels. Interestingly, instead of reporting mean RTs, this study reported minimum RTs, the first latency at which correct responses significantly outnumber incorrect ones (Rousselet et al., 2003, Macé et al., 2009). This problem of speed-constraint is even more critical in BUR tasks since, as noted, subjects tend to rely on identification rather than on familiarity, thus be rather long overall. Again, most studies have been run without any speed constraints to our knowledge. A recent study by our group showed that using stringent speed constraints, subjects could perform a BUFR task in 360-390 ms (Barragan-Jason et al., 2013). Would TDFR be much faster than this or in reality close to such speed?

In sum, TDFR and BUFR have not been compared directly to our knowledge. Estimating the difference between these (under speed constraints) is critical to verify if they really differ. In particular, much could be inferred about the visual processes involved in both, depending on whether they are “relatively” close or “relatively” different. Our aim in this study was therefore to assess this difference.

We therefore set out to compare TDFR and BUFR. In order to constrain subjects to go fast, we used the Speed and Boosting Accuracy procedure (SAB), a novel paradigm constraining subjects to use a fast strategy (Besson et al., 2012, Barragan-Jason et al., 2013). It is important in such approach to be able to compare the speed of the BUFR and TDFR tasks with a reference speed in the same subjects. We chose here a face/non-face categorisation task (henceforth called CAT) since such tasks are known to be performed remarkably fast with high accuracy (reviewed in Fabre-Thorpe, 2011). In order to investigate whether these different tasks require access to face configuration (Maurer et al., 2002) or could be performed without, all were also run with inverted, single-trial, stimuli (Rousselet et al., 2003).

MATERIAL AND METHODS

Participants

27 participants (15 women) were included in this study (median age: 24 [21–27], 2 left-handed). All participants had normal or corrected-to-normal vision.

Experiment

The experiment included 3 tasks: 1) a “bottom-up face recognition” (BUFR) task, 2) a “top-down face recognition” (TDFR) task and 3) a categorization (CAT) task. Each task was made of two blocks: one using upright stimuli, the other inverted stimuli. No stimulus was repeated. The order of the three tasks was pseudo-randomized and counter-balanced across participants, as well as was the order of upright and inverted conditions. Each task was run using the Speed and Accuracy Boosting procedure (SAB) with a response deadline (RDL) set at 600 ms from stimulus onset, a deadline inferred from a previous study (Besson et al., 2012). Briefly, the SAB procedure, based on a classical Go/No-Go task, constrains participants to answer before a RDL (to boost speed), and provides an audio-feedback (positive or negative) at the response (to boost accuracy). If no Go-response is made before the RDL, the response is considered as a No-Go-response and, at the RDL, the audio-feedback is played. Before each item presentation, a fixation cross is displayed for a pseudo-random time between 300 and 600 ms. Items are presented, one by one, in the centre of a grey screen, for 100 ms (comprised in the RDL). The SAB is highly demanding and training is necessary. Each experiment was preceded by a training block (20 targets to be recognized among 20 distractors), which could be repeated if needed following participants’ request. A self-paced pause was proposed each 20 items.

Tasks

In the BUFR task, targets were famous faces of different persons (persons were never repeated) and distractors unknown faces. The task was made of one block of 140 targets mixed among 140 distractors. Participants were instructed to respond as quickly as they could to famous faces.

In the TDFR task, targets were different picture of the same famous person and had to be recognized among unknown faces (distractors). All unknown faces were paired one by one with each of the famous person (Figure 1), although all faces were presented randomly during the block. The task was made of two blocks of 70 targets mixed among 70 distractors. One block consisted in recognizing all faces of Nicolas Sarkozy (NS), the other all faces of Johnny Hallyday (JH), a famous French rock singer. Therefore, all subjects underwent two blocks of TDFR with a different target person each. This was carried out to appreciate whether similar RTs would be observed for these two famous faces. The order of the two blocks was pseudo-

randomized and balanced across participants. Whereas one block was performed with upright faces, the other was performed with inverted faces.

In the CAT task, targets were human faces and distractors animals faces. The task was made of one block of 140 targets mixed among 140 distractors and participants were instructed to respond as quickly as they could to human faces.

Stimuli

Sample stimuli for each task are presented in Figure 2. Famous faces in the BUFR task were selected as the best recognized famous faces of a large database used in previous experiments with participants of the same age as in this study (Barragan-Jason et al., 2013). Distractors for famous faces were unknown faces randomly selected in the same previous experiment. Unknown faces were chosen so that they “looked like” they could be famous.

Pictures for the TDFR task were selected from the web. All original pictures were of correct quality, at least 200x200 pixels for the face area. We avoided as much as possible pictures with paraphernalia and with an objects hiding the face (e.g. hand, microphone, other person, etc.). In the target sets, all pictures were chosen relatively close to one prototype face (e.g. in the same period of life, colour of hair, etc.), but we avoided to choose pictures too similar (e.g. from a same photo shooting, etc.). The distractor sets were made by matching each target picture with an unknown face picture. Picture were matched on the types of clothes, type and colour of hair (and beard), colour of eyes, age, paraphernalia or hiding object if needed, head orientation, face expression (e.g. smiling, laughing, neutral, talking, etc.) as much as possible. Unknown human faces and animals faces of the CAT task were randomly chosen from a previous similar experiment (Barragan-Jason et al, 2012).

All pictures for the three experiments were greyscale. Each picture was framed manually around the faces following the same procedure (i.e. a rectangle delimited at the bottom by the chin, on the side by the point between the face itself and the ear or, when the ear was masked in three-quarter profiles, the farrest point between the eyebrow arch and the cheekbone, and at the top by the midpoint of the natural front hairline). Pictures could then be resized so that each face had the same size and could be cropped all identically around the face, using a home-made script on Matlab. Thus, all pictures were similar close-up greyscale pictures of centred faces of the same size (208x279 pixels, visual angle: ~4.7x6.3 degrees). Lastly, all stimuli were equalized to the same luminance and contrast (computed as the standard error of pixels luminance) across conditions.

DEUXIEME PARTIE : DONNEES EXPERIMENTALES

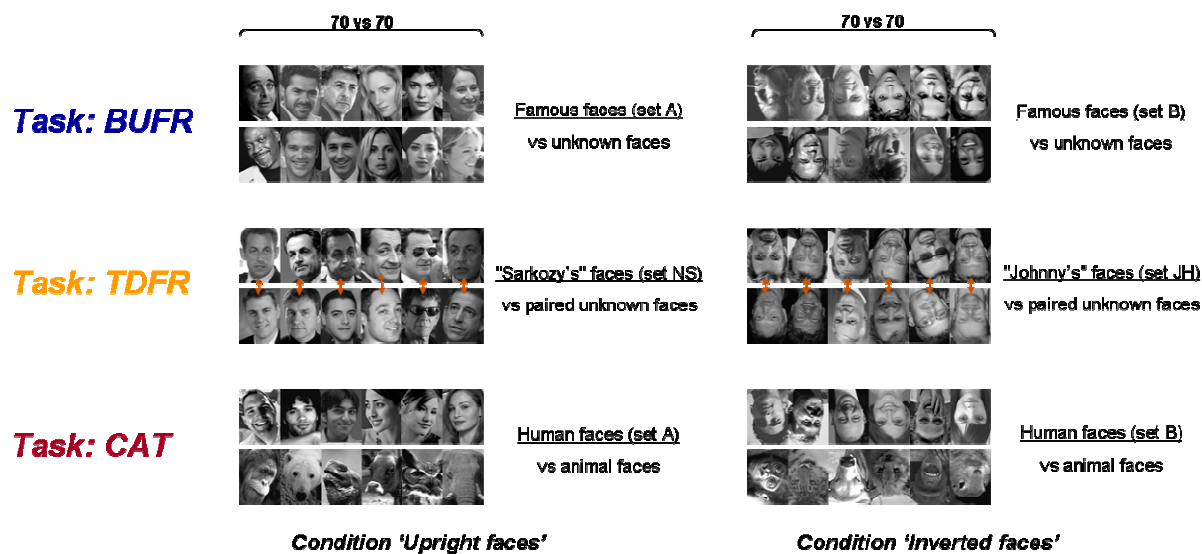


Figure 2. Samples of the stimuli used in each of the three tasks. Each task consists of recognizing 70 upright target faces among 70 upright distractor faces in a block ('Upright' condition) and 70 inverted target faces among 70 inverted distractor faces in another block ('Inverted' condition). In the BUFR task, targets are famous faces, distractors unknown faces; in the TDFR task, target are pictures of a famous person (either the ex-president of France, Nicolas Sarkozy (NS), or the famous French singer Johnny Hallyday (JH)), distractors paired unknown faces; in the CAT task, targets are human faces, distractors animal faces.

Set-up

Participants sat in a dimly lit room, at 90 cm from a computer screen piloted by a PC. Image presentation and behavioural responses recordings were carried out using the E-prime v2. Participants responded to the stimuli by raising their fingers from an infrared response pad.

Minimal reaction times

To obtain an estimation of the minimal processing time required to recognize targets, the minimal behavioral reaction time (minRT) was computed by determining the latency at which correct go-responses (hits) started to significantly outnumber incorrect go-responses (false-alarms) (Rousselet et al., 2003). For each task, analyses were performed either across trials (by pooling together all trials from all participants for a given condition) and across participants. Across trials analyses have been used in previous studies (Rousselet et al., 2003; Barragan-Jason et al., 2012; Besson et al., 2012) and are like building a "meta-participant",

reflecting the performance over all the population. MinRTs across trials were computed using 10 ms time bins and determined as the middle of the first bin that was significant, χ^2 -test, $p < .05$, followed by at least three significant consecutive bins. Across participants, in order to accommodate for the lower statistical power than across trials data since there were fewer trials, we used 40 ms time bins and a Fisher's exact test ($p < .05$). A minRT can't be computed if the distribution of hits and false alarms do not allow satisfying the statistical conditions described. Thus some participants don't have a minRT, in particular when d' are low.s

Statistical analysis

Performance (accuracy) and bias were computed using d' and C based on the SDT (corrected according to Snodgrass and Corwin, 1988). As some participants failed to do the BUFR task in the upright condition (χ^2 -test between hits and false alarms (FA), $p < .05$), their data were discarded from further analyses (see Table 2 for details). Statistical comparison were computed using ANOVA for group test and paired t-test for post-hoc analysis when parametrical conditions applied (normality checked with Lilliefors test, $p < .05$; variance equality tested with Brown & Forsythe test, $p < .05$). Friedman and Wilcoxon non-parametrical tests were used when these conditions did not apply. In this study, accuracy (d') and bias (C) showed a Gaussian distribution, but minRTs did not.

RESULTS

TDFR task

Results of TDFR tasks are presented in Table 1. There wasn't any difference between the two targets (Nicolas Sarkozy, TDFR-NS or Johnny Hallyday, TDFR-JH) on any variable assessed (accuracy, bias or minRT). Performance was very good as assessed by the d' .

Comparison of the task: BUFR vs TDFR vs CAT for upright faces

As no effect of the target was observed in TDFR tasks, we pooled trials of TDFR-NS and TDFR-JH tasks for each participant in the following analyses. Detailed results of BUFR, TDFR and CAT tasks are reported in Table 2. Figure 2 shows results across trials and Figure 3 across subjects. Post-hoc statistical analyses are reported in Figure 3.

DEUXIEME PARTIE : DONNEES EXPERIMENTALES

Table 1- performance on the two TDFR task. *N* = number of participants, *RT* = Reaction Time, *SD* = standard deviation.

		<i>Upright</i> <i>TDFR-NS</i>	<i>Inverted</i> <i>TDFR-NS</i>	<i>Upright</i> <i>TDFR-JH</i>	<i>Inverted</i> <i>TDFR-JH</i>
<i>Succeeded to do the task/ underwent the task</i>	<i>N</i>	10/10	14/14	14/14	10/10
Accuracy (d')	<i>Mean</i>	3.98	2.36	3.95	1.93
	<i>SD</i>	0.67	0.21	0.27	0.41
	<i>range</i>	[2.64; 4.91]	[2.04; 2.75]	[3.45; 4.49]	[1.44; 2.98]
	<i>Across trials</i>	3.84	2.37	4.07	1.91
Bias (C)	<i>Median</i>	-0.1	-0.13	-0.23	-0.23
	<i>1st and 3rd quartiles</i>	[-0.40; -0.00]	[-0.27; -0.05]	[-0.40; -0.00]	[-0.29; -0.06]
	<i>range</i>	[-0.73; 0.32]	[-0.42; 0.10]	[-0.52; 0.32]	[-0.41; 0.16]
	<i>Across trials</i>	-0.25	-0.17	-0.26	-0.19
<i>Obtained a minRT</i>	<i>N</i>	10/10	14/14	14/14	10/10
Minimal RTs	<i>Median</i>	280	360	320	360
	<i>1st and 3rd quartiles</i>	[280; 320]	[320; 360]	[280; 320]	[360; 360]
	<i>range</i>	[240; 320]	[280; 400]	[280; 360]	[320; 400]
	<i>Across trials</i>	260	300	260	330

Table 2: performance on the three tasks for upright and inverted faces. *N* = number of participants, *RT* = Reaction Time, *SD* = standard deviation.

		<i>Upright</i> <i>BUFR task</i>	<i>Inverted</i> <i>BUFR task</i>	<i>Upright</i> <i>TDFR task</i>	<i>Inverted</i> <i>TDFR task</i>	<i>Upright</i> <i>CAT task</i>	<i>Inverted</i> <i>CAT task</i>
<i>Succeeded / underwent the task</i>	<i>N</i>	24/27 (88.89%)	4/24 (16.67%)	24/24	24/24	24/24	24/24
<i>Kept for analyses</i>	<i>N</i>	24					
Accuracy (d')	<i>Mean</i>	1.06	0.13	3.96	2.18	4.2	3.85
	<i>SD</i>	0.41	0.28	0.47	0.37	0.52	0.56
	<i>range</i>	[0.50; 2.16]	[-0.32; 0.71]	[2.64; 4.91]	[1.44; 2.98]	[2.78; 4.91]	[2.47; 4.91]
	<i>Across trials</i>	1	0.12	3.98	2.17	4.25	3.84
Bias (C)	<i>Median</i>	0.09	0.04	-0.21	-0.15	-0.19	-0.19
	<i>1st and 3rd quartiles</i>	[-0.07; 0.39]	[-0.18; 0.61]	[-0.40; -0.00]	[-0.29; -0.05]	[-0.32; -0.00]	[-0.32; -0.00]
	<i>range</i>	[-0.37; 1.13]	[-0.62; 2.46]	[-0.73; 0.32]	[-0.42; 0.16]	[-0.56; 0.32]	[-0.60; 0.19]
	<i>Across trials</i>	0.18	0.18	-0.26	-0.18	-0.19	-0.18
<i>Obtained a minRT</i>	<i>N</i>	22/24 (91.67%)	9/24 (37.5%)	24/24	24/24	24/24	24/24
Minimal RTs	<i>Median</i>	440	520	320	360	280	280
	<i>1st and 3rd quartiles</i>	[400; 480]	[440; 530]	[280; 320]	[340; 360]	[240; 280]	[280; 280]
	<i>range</i>	[320; 560]	[400; 560]	[240; 360]	[280; 400]	[240; 320]	[240; 360]
	<i>Across trials</i>	380	520	260	290	240	240

BUFR was more difficult than both TDFR and CAT and was the only task not succeeded by every participant (*N* = 3, 2 females, 1 left-handed). In contrast, TDFR and CAT were performed very well, with no difference between them. A conservative bias in BUFR was observed, while both TDFR and CAT showed an identical liberal bias. A minRT could not be

calculated for some participants in the BUFR task only. Again, a clear difference between BUFR and TDFR or CAT on minRTs was observed, with participants being in average 141.8 ms ($SD = 67.3$) slower in BUFR than in TDFR. Whereas, as noted, participants showed similar accuracy and bias in TDFR and CAT tasks, they were however somewhat slower in TDFR than in CAT, with a mean significant difference of 25.4 ms ($SD = 31.6$) across subjects and 20 ms across trials.

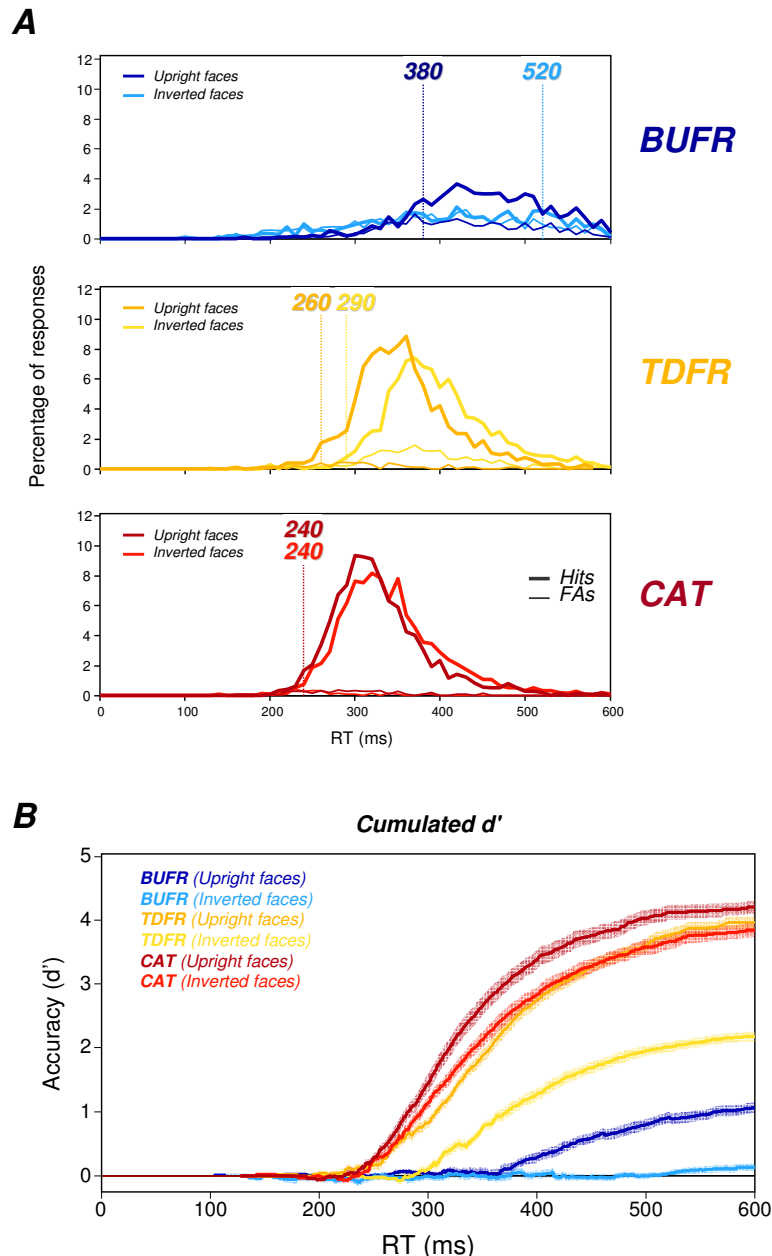


Figure 2. A) Performances obtained on each of the three task. Across trials distribution of RTs obtained in each task in the upright or inverted condition. Vertical bars and numbers correspond to across trials minRTs obtained in each task. B) Cumulated d' for the three tasks.

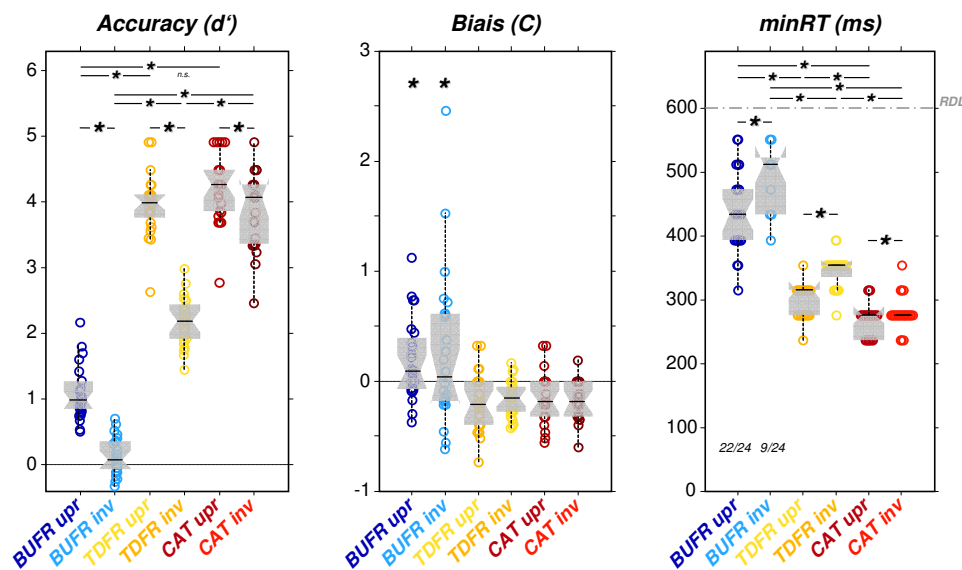


Figure 3 : Comparison of performances, bias to respond and minRTs computed 'across participant' in each task. *: statistical comparison reached significancy ($p < .05$, corrected with Bonferroni for multiple comparisons)

Inverted vs upright faces

Inverted faces were processed strikingly differently according to task (Table 2, Figures 2 and 3). Inverted faces could not be recognized in BUFR ($d' = 0.13$). In strong contrast, inverted faces did not change results in the CAT condition (d' , bias and minRT did not show any statistical difference). In TDFR however, performance remained correct but decreased sharply (from 3.96 to 2.18) and minRT slowed down by 50.0 ms ($SD = 27.0$).

Effect of TDR preparation on the first target

RTs of each participant were ordered by the rank of presentation of targets, with no RT if no go-response was made on a particular target by a given participant (omission). Here, we focus on the RTs of the first target (targets were different faces across subjects as targets were presented randomly for each subject) (Figure 4). Importantly, the large difference observed between BUFR and TDFR was apparent right from the beginning, i.e. for the first target (77 ms). Similarly, TDFR was close to CAT even for the first target (60 ms).

Effect of priming

We then focused on the RTs of the first target compared to the rest of the RTs in the same task to investigate a possible role of priming. Statistical differences between each pair of rank

of targets presented were computed. No priming effect was observed (Figure 4).

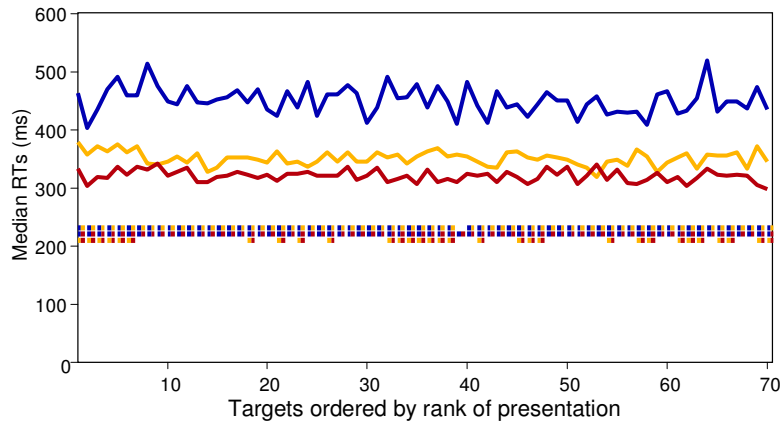


Figure 4. Comparison of RTs obtained on targets ordered by rank of presentation. Coloured rectangles represent significance between conditions. BUFR and TDFR tasks. Coloured rectangles under median RTs represent significance reached between CAT and TDFR tasks.

In a complementary analysis, we focused on the first go-responses (rather than on the first target as in the previous analysis). Each go-response, given either on a target or a distractor, was thus correct (hit) or incorrect (false-alarm). Therefore, this allowed us to compute minRT (Figure 5). Results were largely convergent with the previous analysis. No error was made on CAT and only one on TDFR, which was not the case for the BUFR or the inverted conditions.

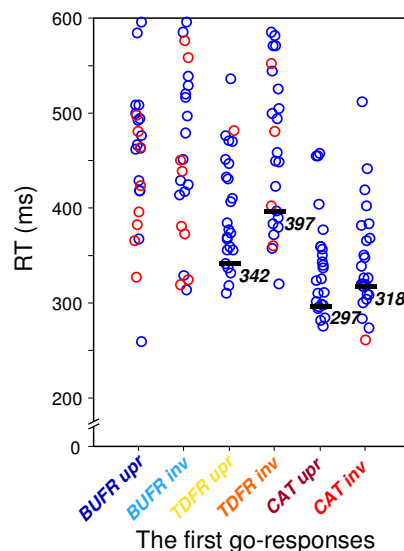


Figure 5. RTs obtained for the first go-responses, in each of task. Each dot represents an RT obtained by a participant either on a target (i.e. hit, in blue) or on a distractor (i.e. false alarm, in red). Horizontal lines indicate the minRT. No minRT could be computed for BUFR because of too many false-alarms.

DISCUSSION

The main goal of this study was to investigate the speed of face recognition, with an emphasis on the difference between two types of face recognition, namely bottom-up and top-down recognition. Accuracy was very high in the TDFR but low in the BUFR. The bias was different between tasks suggesting that subjects used different strategies. Importantly, BUFR was delayed compared to the TDFR by ~140 ms. Such delay or enhanced accuracy appears to hold even for the very first answer (Figures 3 and 4). Overall, this pattern of results strongly suggests that TDFR relies on different mechanisms than BUFR.

TDFR is thus faster than BUFR. How fast is it however? A comparison with a face categorization task (CAT) - widely regarded as a “fast” task (Fabre-Thorpe et al, 2010) - revealed that there was only a 30 ms difference between CAT and TDFR. This result also holds for the first answer (60 or 46 ms difference depending on the analysis). Accuracy for the two tasks was very high and did not differ. The bias was similar. This indicates that TDFR is roughly as fast as other “fast” tasks.

This would seem to suggest that TDFR and CAT rely on very similar mechanisms (same accuracy, same bias, small minRT delay). However, the investigation of inverted face processing using each of the three tasks revealed striking differences between tasks. BUFR could not be performed if inverted faces were used. In contrast, performance or minRT of the CAT was not modified by face inversion, in agreement with a previous study (Rousselet et al, 2003). Inverted faces processed in the TDFR revealed yet another pattern, as accuracy decreased sharply (yet remained at a fair level) and minRTs were delayed by about 60 ms. Such pattern indicates that TDFR is optimal for upright faces and that the identification of facial features diagnostic at the individual level is partly disrupted by inversion.. Therefore, TDFR and CAT do not rely on exactly the same mechanisms.

Several levels of face configuration have been distinguished, such as first-order configuration (eyes above nose above mouth), holistic configuration (gestalt processing making it harder to process individual features) and second-order configuration (metric distance between features) (Maurer et al, 2002). CAT does not require access to face configuration as indicated by preserved performance and similar RTs in the inverted condition. In contrast, TDFR does. Given that TDFR is temporally close to CAT, access to a simple first order configuration could be required for TDFR. This would make sense if TDFR relies on the identification of individual features since those have to be looked for somewhere in the face. Inversion would

partly prevent subjects to look efficiently for these features. With this respect our data suggest that accessing such first-order face configuration would take no more than 20-30 ms compared to CAT. BUFR on the hand, as it is much delayed compared to TDFR (and even more compared to CAT) and because face inversion impaired completely performance in contrast to CAT, probably requires accessing a more complex form of configuration, i.e. holistic representation at the individual level. It is this sort of representation that has been proposed to be selectively impaired in prosopagnosic patients (Busigny et al, 2010).

Our results are in agreement with the idea that TDFR and BUFR rely on widely different brain mechanisms. Given the long RTs observed in BUFR, it probably relies on the activation of the whole visual ventral pathway as developed elsewhere (Barbeau et al, 2008; Barragan-Jason et al, 2012). In contrast, TDFR could rely on the activation of posterior visual areas through top-down mechanisms. These areas could be close to those involved in fast categorization tasks such as CAT. What could be the local mechanisms enabling such high accuracy and efficiency? There could be “multi-purpose” face neurons activated in this area through top-down mechanisms. These neurons could be tuned for the target (e.g. to some features characteristic of the face one is looking for). Ohayon et al (2012) recorded face-selective neurons in IT in the monkey and found that half of these neurons showed a preference for contrast polarity as seen in faces (e.g. between eye and nose for example). Interestingly, these authors found out that these cells were also tuned to the “geometry of facial features, suggesting cells encode information useful both for detection and recognition”. Hence, these cells could be involved both in face perception and face recognition and probably be tuned following top-down mechanisms.

It is interesting to note that Reddy et al, (2006) investigated a face identification task – consisting in recognizing a particular famous face, e.g. Brad Pitt – in a double-task paradigm. Subjects had to pay attention to an attentional demanding central task, detecting a T among Ls, while trying to detect whether a face presented in the periphery (outside of the focus of attention) was the target or not. The finding was that, even in the near-absence of attention, such a face identification task was still possible. Previous work on such paradigm showed that superordinate-level task (i.e. animal vs non-animal task) is possible in the near absence of attention, while other tasks, that appear rather simple, are not (e.g. orientation detection of bi-coloured disks; VanRullen et al., 2004). It has therefore been proposed that the peripheral task can be achieved only if neuronal populations selective to the target category of stimulus exist (VanRullen et al., 2004). Hence, there may exist neuronal populations for individual faces

that could be preactivated rather low in the visual ventral stream. A feed-forward stream of activity would suffice to activate these preactivated neurons rapidly, hence could account for the fact that RTs for TDFR are close to those found in CAT. Tasks similar to CAT are indeed thought to rely on such feed-forward sweep. An alternative could be that there exists neurons specific to single faces low in visual areas, rather than face neurons that are activated following top-down control. However, this seems unlikely since in this case it would be difficult to understand why BUFR is so long.

It would interesting to clarify what are the diagnostic features at the individual level. Although it is tempting to think that it could be a simple explicit feature such as a mole on the face, it is likely that these features are more abstract (e.g. broad shape, texture, color, of skin, etc.) and that it is actually a combination of these that are implicitly preactivated.

A possibility could be that the differences we observe between TDFR and BUFR is related to our stimuli, which were highly different in BUFR compared to TDFR. Accuracy was rather low for BUFR and one could make the hypothesis that with well-known stimuli, accuracy would increase while RTs would decrease. This appears unlikely however. Low accuracy is expected since BUFR for famous faces assesses knowledge about famous people. From our experience, not two people, even of the same age and from the same background has the same knowledge. Furthermore, previous analyses have shown that there was no trade-off between minRTs and accuracy (Barragan-Jason et al, 2012). In addition, extensive analyses have shown that the fastest RTs in BUFR never was below 360 ms (across 132 subjects, Barragan-Jason et al, 2013).

In conclusion, these results underlie the importance of distinguishing top-down from bottom-up face recognition and supply values for the speed of TDFR and BUFR. Our results also indicate that TDFR relies on the activation of diagnostic facial clues early in visual areas.

REFERENCES

- Anaki, D., & Bentin, S. (2009). Familiarity effects on categorization levels of faces and objects. *Cognition* 111, 144–149.
- Barragan-Jason, G., Lachat, F., and Barbeau, E. J. (2012). How fast is famous face recognition? *Front. Psychology* 3, 454.
- Barragan-Jason, G., Besson, G., Ceccaldi, M. and Barbeau, E. J. (2013). Fast and Famous: Looking for the fastest speed at which a face can be recognized. *Frontiers in Psychology* 4, 100.
- Besson, G., Ceccaldi, M., Didic, M., and Barbeau, E.J. (2012). The speed of visual recognition memory. *Visual Cognition* 20(10):1131-1152.
- Bruce, V., & Young, A. (1986). Understanding face recognition. *British Journal of Psychology* 77, 305–327.
- Carey, S. (1992). Becoming a face expert. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 335(1273):95-102; discussion 102-3.
- Carey, S., Diamond, R. (1977). From piecemeal to configurational representation of faces. *Science* 195(4275):312-4.
- Chanceaux, M., Vitu, F., Bendahman, L., Thorpe, S., Grainger, J. (2012). Word processing speed in peripheral vision measured with a saccadic choice task. *Vision Research*, 56:10-9.
- Crouzet, S. M., Kirchner, H., and Thorpe, S. J. (2010). Fast saccades toward faces: Face detection in just 100 ms. *Journal of Vision* 10, 1–17.
- Dicarlo, J. J., Zoccolan, D., and Rust, N. C. (2012). How does the brain solve visual object recognition? *Neuron* 73, 415–434.
- Gazzaley, A., Cooney, J. W., McEvoy, K., Knight, R. T., D'Esposito, M. (2005). Top-down enhancement and suppression of the magnitude and speed of neural activity. *J Cogn Neurosci* 17(3):507-17.
- Gauthier, I., Tarr, M. J. (1997). Becoming a "Greeble" expert: exploring mechanisms for face recognition. *Vision Res* 37(12):1673-82.
- Johnson, K.E., Mervis, C.B. (1997). Effects of varying levels of expertise on the basic level of categorization. *J Exp Psychol Gen* 126(3):248-77
- Kalaska, J., and Crammond, D. (1992). Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science* 255, 1517 –1523.

- Li, F. F., VanRullen, R., Koch, C., and Perona, P. (2002). Rapid natural scene categorization in the near absence of attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 9596–9601.
- Macé, M. J.-M., Joubert, O. R., Nespoulous, J.-L., and Fabre-Thorpe, M. (2009). The time-course of visual categorizations: you spot the animal faster than the bird. *PloS one* 4, e5927.
- Mack, M. L., Wong, A. C., Gauthier, I., Tanaka, J. W., Palmeri, T. J. (2009). Time course of visual object categorization: fastest does not necessarily mean first. *Vision Res* 49(15):1961-8.
- Maurer, D., Le Grand, R.L., Mondloch, C.J. The many faces of configural processing. (2002). *Trends Cogn Sci* 6(6):255-60.
- Ohayon, S., Freiwald, W.A., Tsao, D.Y. (2012). What makes a cell face selective? The importance of contrast. *Neuron* 74(3):567-81.
- Poncet, M., Reddy, L., and Fabre-Thorpe, M. (2012). A need for more information uptake but not focused attention to access basic-level representations. *Journal of Vision* 12(1):15, 1–16.
- Rosch, E., Mervis, C. B., Gray, W. D., Johnson, D. M., and Boyes-Braem, P. (1976). Basic objects in natural categories. *Cognitive Psychology*, 8, 382–439.
- Reddy, L., Reddy, L., Koch, C. (2006). Face identification in the near-absence of focal attention. *Vision Res* 46(15):2336-43.
- Rossion, B., & Jacques, C. (2008). Does physical interstimulus variance account for early electrophysiological face sensitive responses in the human brain? Ten lessons on the N170. *Neuroimage* 39(4):1959-79.
- Rousselet, G. A., Macé, M. J.-M., and Fabre-Thorpe, M. (2003). Is it an animal? Is it a human face? Fast processing in upright and inverted natural scenes. *Journal of vision* 3, 440–55.
- Scott, L.S., Tanaka J.W., Sheinberg D.L., and Curran T. (2006). A reevaluation of the electrophysiological correlates of expert object processing. *J Cogn Neurosci* 18(9):1453-65.
- Snodgrass, J. G., & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *J Exp Psychol Gen* 117, 34–50.
- Tanaka, J. W. (2001). The entry point of face recognition: Evidence for face expertise. *Journal of experimental psychology General* 130, 534–543.

- Tanaka, J. W., & Taylor, M. (1991). Object categories and expertise: Is the basic level in the eye of the beholder? *Cognitive psychology* 23(3), 457-482.
- Tanaka, J., & Gauthier, I. (1997). Expertise in object and face recognition. *Psychology of learning and motivation* 36, 83-125.
- Thorpe, S., Fize, D., and Marlot, C. (1996). Speed of processing in the human visual system. *Nature* 381, 520–522.
- Valentine, T. (2001). Face-space models of face recognition. In: Wenger M.J. and Townsend J.T. (eds.) Computational, geometric, and process perspectives on facial cognition: Contexts and challenges. Mahwah: LEA, 83–113.
- VanRullen, R., & Thorpe, S. J. (2001b). The time course of visual processing: from early perception to decision-making. *J Cogn Neurosci* 13, 454–461.
- VanRullen, R., Reddy, L., and Koch, C. (2004). Visual search and dual tasks reveal two distinct attentional resources. *J Cogn Neurosci* 16, 4–14.
- Yovel, G., & Paller, K. A. (2004). The neural basis of the butcher-on-the-bus phenomenon: when a face seems familiar but is not remembered. *Neuroimage* 21, 789–800.

Chapitre 2 : Mémoire de reconnaissance visuelle et patients à troubles cognitifs légers mnésiques

Dans ce chapitre deux études chez le patient à troubles cognitifs légers mnésiques sont présentées. Dans la première, l'approche développée dans les études du premier chapitre avec la procédure SAB est utilisée et comparée à celle d'une procédure plus classique permettant d'évaluer la familiarité et la recollection.

Dans la seconde étude, l'atrophie des régions temporales internes chez ces patients a été évaluée à l'aide d'une méthode de segmentation manuelle. Dans cette étude, les patients de plus de 65 ans ont été comparés aux patients de moins de 65 ans. A terme, l'approche atrophique de ces régions sera à effectuer conjointement à l'évaluation de ces patients connus pour être à haut-risque de conversion.

Etude 4. Les processus de la mémoire de reconnaissance visuelle chez les patients à risque de conversion vers une démence de type Alzheimer : une atteinte de la familiarité ? Pas avant 700 ms post-stimulus!

Article 4

*“Familiarity in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment:
up to 700 ms post-stimulus, everything is fine”*

Besson et al., en cours de rédaction

Introduction :

Quelle est l'atteinte des patients à risque de conversion en SAB ? La maladie d'Alzheimer débute par des troubles épisodiques. La mémoire de reconnaissance est touchée précocement dans la maladie. Plus spécifiquement, si toutes les études s'accordent pour montrer une atteinte de la recollection à l'aide des paradigmes classiques d'estimation des processus de la mémoire de reconnaissance, une atteinte de la familiarité est aussi, le plus souvent, observée, mais pas toujours. Notre première étude ayant montré que la grande majorité des réponses en SAB reposent sur de la familiarité (73% accompagnée de réponse F1 ou F2 ; 14% seulement accompagnée de recollection, *Article 1*), quelle serait l'atteinte de ces patients à la SAB ?

Méthode :

19 patients à risque de conversion et 22 participants contrôles appariés ont passé la SAB sur des objets visuels. Afin de s'adapter à l'âge des participants, un temps-limite de 700 ms a été utilisé. Les participants ont aussi passé une tâche de mémoire de reconnaissance standard sur le même type d'objets visuels, permettant d'estimer familiarité et recollection à l'aide de la procédure ROC.

Résultats :

De façon cohérente avec la littérature, les patients à risque de conversion ont montré une atteinte en recollection et en familiarité. En revanche, et de façon inattendue, les patients montraient des performances préservées à la SAB.

Discussion :

Ces résultats montrent pour la première fois une dissociation au sein de la familiarité, entre une familiarité automatique rapide et un jugement de familiarité plus lent et suggèrent que des aspects supplémentaires, déjà affectés chez les patients à risque de conversion, sont utilisés par le jugement de familiarité par rapport à la simple familiarité automatique. Plus de travaux sont ainsi motivés afin de mieux comprendre quels types d'aspects (processus, contenu ?) sont concernés, ouvrant une voie vers une compréhension plus précise des premières modifications cognitives survenant au début de la maladie d'Alzheimer à forme mnésique.

**Familiarity in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment:
up to 700 ms post-stimulus, everything is fine**

Gabriel Besson^{1,2}, Mathieu Ceccaldi^{2,3}, Eve Tramoni^{2,3}, Alexia Ait-Abbas³, Sophie Bousquet³,
Mira Didic^{2,3} and Emmanuel J. Barbeau¹

¹ *Centre de recherche Cerveau et Cognition, Université de Toulouse, CNRS CERCO UMR 5549, France.*

² *Institut de Neurosciences des Systèmes, Inserm UMR1106, Aix-Marseille Université, Marseille, France.*

³ *APHM, Service de Neurologie et Neuropsychologie, CHU La Timone, Marseille, France.*

Corresponding author: besson@cerco.ups-tlse.fr

Keywords: Alzheimer's Disease; amnesic Mild Cognitive Impairment; familiarity; recollection; Speed and Accuracy Boosting procedure; recognition memory; vision.

INTRODUCTION

Patients presenting with an amnesic mild cognitive impairment (aMCI) - defined as a progressive memory impairment in subjects with normal activities of daily living - are at high risk for Alzheimer's Disease (AD) (Petersen et al., 2001). Visual recognition memory (VRM) has consistently been shown to be impaired in aMCIs (Barbeau et al, 2004, 2008; Bennett et al 2006). VRM is assumed to rely on the contribution of two processes: recollection and familiarity. Recollection is defined as the conscious retrieval of associations and context, while familiarity is an acontextual sense of prior exposure. Recollection in the context of recognition memory is sometimes assimilated to cued recall. It has been unanimously shown to be impaired in aMCIs (Ally et al., 2008; Wolk et al., 2008, 2010, 2013; Anderson et al., 2008; Hudon et al., 2009; Serra et al., 2010; Algarabel et al., 2009, 2012; Belleville et al., 2011).

In contrast, the status of familiarity in aMCI is much less clear. If some studies revealed an impairment of this process (Ally et al., 2008; Wolk et al., 2008, 2010, 2013; Algarabel et al., 2009, 2012; Belleville et al., 2011), others have reported that familiarity was preserved in aMCI (Westerberg et al., 2006; Anderson et al., 2008; Hudon et al., 2009; Serra et al., 2010; Belleville et al; 2011; Genon et al., 2012). Furthermore, it has been suggested that familiarity could be facilitated by the salience of processing fluency to the same extent in AD than in control subjects, implying that familiarity could be partly preserved (Bastin et al., 2012). Other studies have offered mixed results, finding that familiarity was preserved for visual but impaired for verbal material in aMCI patients (Embree et al., 2012).

Neurofibrillary tangles (NFTs), one of the pathological hallmarks of AD, typically appear in transentorhinal and entorhinal cortices first, before progressing to the hippocampus and, later, to the rest of the brain (Braak & Braak, 1991; Van Hoesen, et al., 1991). The transentorhinal cortex is part of the the perirhinal cortex, a brain area considered to play a critical role in familiarity (Aggleton and Brown, 1999; Bowles et al., 2007). In contrast, the hippocampus would be necessary for recollection (Bastin et al., 2004; Turriziani et al., 2004). According to this line of thought, familiarity should be impaired very early in AD (Didic et al., 2011), yet, as we have seen, studies are inconclusive.

Familiarity is supposed to be a fast process, whereas recollection in contrast is thought to be slower because of the time needed to retrieve associated contextual information (Juola et al., 1971 ; Mandler, 1980 ; Brown & Aggleton, 2001 ; Besson et al., 2012 ; Staresina et al., 2012). This is supported by the idea that familiarity depends on a fast neocortical route and

recollection from the hippocampus. Neuronal activity in the hippocampus is usually slower than in the adjacent neocortex (Barbeau et al., 2008; Mormann et al., 2008). Interestingly, no study has attempted to evaluate the speed familiarity and recollection processes in patients with aMCI. If familiarity is indeed preserved as some studies suggest, the prediction can be made that patients should perform relatively well on a speeded recognition memory task. In contrast, if familiarity is impaired as other studies and the neuroanatomical locus of DNF onset suggest, then patients should be disproportionately impaired on such speeded task (i.e. compared to a non-speeded task).

Recently, a new paradigm, the Speed and Accuracy Boosting procedure (SAB) has been introduced in order to estimate the speed of the fastest reaction time during recognition memory (Besson et al., 2012 ; Barragan-Jason et al., 2013). The main advantage of this method is that participants are constrained to use their fastest strategy using a response deadline and that a continuous distribution of reaction times is supplied, allowing to compute the first moment at which participants are able to perform the task, an index called minimum reaction time (minRT) (Rousselet et al., 2003). Results in healthy subjects have shown that performance on the SAB strongly relies on familiarity, in particular the fastest answers (Besson et al., 2012). Hence, as familiarity is considered to be fast and automatic, while recollection is supposed to be slower and controlled (Juola et al., 1971 ; Mandler, 1980 ; Brown & Aggleton, 2001 ; Besson et al., 2012 ; Staresina et al., 2012), the study of the fastest responses should allow studying familiarity per se.

Here, a group of aMCIs and a group of matched control subjects performed two tasks. In the first experiment, we used a classic yes/no visual recognition memory task with confidence answers that allows estimating familiarity and recollection following the Dual-Process Signal Detection model (Yonelinas et al., 1996). In a second experiment, subjects underwent the SAB.

METHODS

Participants

19 patients (age: 70+/-8, 11 females) strictly meeting criteria for aMCI (Petersen et al., 2001), were included. All had a memory complaint, a performance of more than 1.5 SD below the mean of matched control participants on the delayed free recall of a verbal memory task (FCSRT, Van der Linden et al., 2004), intact activities of daily living and no impairment in other cognitive domains like language, visuo-spatial skills, or executive function as assessed

using an extensive neuropsychological evaluation. Brain imaging, routine biological survey, psychiatric interview, and physical examination had been conducted prior to the inclusion into the present study in order to exclude patients with a memory impairment subsequent to vascular disease, tumor, subdural hematoma, treatment, and concurrent diseases interfering with cognitive function. Other exclusion criteria were a history of systemic and/or neurological disease and a modified Hachinski ischemic score ≥ 2 (Hachinski et al., 1975).

22 elderly control participants (controls, age: 70+/-10, 14 females) with normal cognitive functions and no history of systemic, mental, and neurological disorder were also included. All participants signed informed consent and had normal or corrected-to-normal vision.

Stimuli

Stimuli consisted of a set of photographs ($n = 188$, in experiment 1; $n = 220$, in experiment 2) of real objects cut-out from the background and subtending a visual angle of $\sim 4.1 \times 4.5$ degrees ($SD = \sim 2.9 \times 2.9$). These objects were as varied as possible. In each block, half were biological and half were man-made. Stimuli were presented one by one, in the centre of a gray screen using E-Prime software (Psychology Software Tools Inc.).

Experiment 1: ROC paradigm

The procedure consisted of two identical blocks of an explicit recognition memory task with confidence responses allowing deriving a Receiver Operating Characteristic curve. In the study phase of a block, participants first studied 15 items under a shallow encoding condition. Subjects had to categorize objects as either biological or manufactured by pressing “1” or “2” on a keyboard. Following this, subjects went on studying a second list of 30 items under a deep encoding like/dislike condition. Subjects were asked to judge how pleasant they found the object using a 7-point scale. Participants finally studied 15 new items under the same shallow encoding condition than before. “Buffer” items that were not included in subsequent analyses were presented before each encoding condition. Encoding was self-paced.

The test phase began after 10 to 15 minutes of an interfering phase consisting in the administration of unrelated neuropsychological tests. Before the start of the test phase, participants were informed that all studied pictures intermixed with new pictures would appear, and that each picture would appear only once. For each item, participants first had to respond “yes” or “no” depending on whether they recognized it or not (Figure 1). Then, participants were asked to indicate their confidence response using a 6-point scale (“6”: “sure

old” to “1”: “sure new”). Participants were instructed to be as accurate as possible in their responses, but also to spread out their answers among all six of the confidence intervals if possible (Yonelinas et al. 1998). The test phase started with 4 “buffer” items (2 studied items to recognize among 2 items that were not studied), as an example of the procedure. The test phase was self-paced.

Experiment 2: SAB procedure

The experiment consisted of 3 blocks of a recognition memory task and followed the same general structure as has already been used in our group in previous studies (Besson et al., 2012; Barragan-Jason et al., 2013). Each block began with a study phase, in which stimuli (30 targets) were presented one by one, in the centre of a grey screen. Participants were explicitly instructed to remember all single-trial stimuli. Each stimulus was presented at least 3 s, before participants could press a button to move on to the next trial. The study phase was followed by an interfering phase consisting of the presentation of 3 minutes of a cartoon (color cartoon from the Disney studios, played with sound on) The test phase ensued using the Speed and Accuracy Boosting procedure (SAB) during which participants had to recognize the stimuli that were presented earlier, intermixed with new stimuli (30 distractors) that they had never seen before.

Based on a classical go/no-go task, the SAB constrains participants to answer before a response deadline following stimulus onset. Here, based on earlier results (Besson et al., 2012), and because elderly participant are known to be slower than young participants, we used a response deadline (RDL) of 700 ms. If a go-response was made before this RDL, an audio-feedback was played, positive if the item was a target (hit), negative if the item was a distractor (false-alarm) (Figure 1). If a no-go-response was made, an audio-feedback was given at the response deadline, positive if the item was a distractor (correct no-go), or negative if the item was a target (omission). The RDL is presumed to boost speed and the audio feedback to boost accuracy. Before presentation of each item, a fixation cross was displayed for a pseudo-random time between 300 and 600 ms. Items were presented for 100 ms (included in the response deadline). A self-paced pause was proposed every 20 items. The experiment was preceded by two training blocks (for each training block: 10 target stimuli, to be recognized among 10 distractors stimuli).

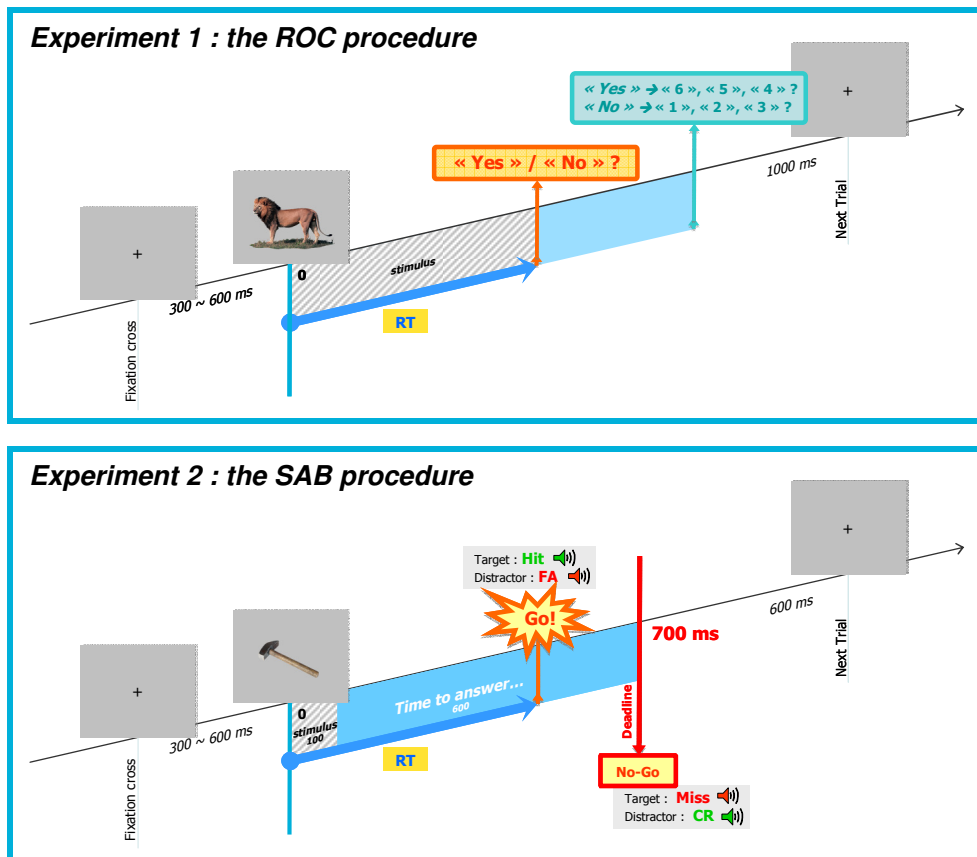


Figure 47. (Experiment 1) The ROC procedure. Participant first made a Yes/No judgment, before indicating their confidence-level. No time constraint was given. (Experiment 2) The SAB procedure. Illustration of the test phase. Participants had to give their go-response within the 700 ms following the onset of a trial.

Familiarity and recollection index estimation from ROC curves

Confidence-based ROC curves were generated for each participant using the standard high threshold methodology (Yonelinas, 1994; Yonelinas et al., 1998). The method provided by Yonelinas in a home-designed Microsoft Excel solver routine (available at <http://psychology.ucdavis.edu/labs/Yonelinas>) was implemented in Matlab and computed for each participant to generate recollection (R) and familiarity (d') estimates.

Minimal reaction times

To obtain an estimation of the minimal processing time required to recognize targets, the minimal behavioral reaction time (minimal RT) was computed by determining the latency at which correct go-responses (hits) started to significantly outnumber incorrect go-responses (false-alarms) (Rousselet et al., 2003). Analyses were performed either across trials (by

pooling together all trials from all participants for a given condition) and across participants. Across trials analyses have been used in previous studies (Rousselet et al., 2003; Barragan-Jason et al., 2012; Besson et al., 2012) and are like building a “meta-participant”, reflecting the performance over all the population. Minimal RTs across trials were computed using 10 ms time bins and determined as the middle of the first bin that was significant (χ^2 -test, $p < 0.05$), followed by at least three significant consecutive bins. Across participants, in order to accommodate for the lower statistical power than across trials data, we used a Fisher’s exact test ($p < 0.05$), and since responses were differently spread in time between each condition, we used 400 ms time bins in Experiment 1, and 40 ms time bins in Experiment 2. A minimal RT can’t be computed if the distribution of hits does not reach a certain threshold above the distribution of false alarms. Thus some participants don’t have a minimal RT, in particular when d' are low.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed with Matlab and SPSS. Accuracy and bias were computed using d' and C based on signal detection theory (corrected according to Snodgrass & Corwin, 1988). Within each experiment, d' and C measures were compared between groups using independent Student t-tests. Median RT (computed on Hits) verified the normality condition only after a log-transform. Mean and standard deviation reported for median RT were also computed after this transformation, and then replaced in the reaction time dimension by an inverse exponential transformation. Mann-Whitney tests were performed on minimal RT, familiarity index, recollection index and residual errors, as they in general did not verified normality assumption even after log-transform. Hedges’ g (an unbiased measure of Cohen’s d) was used in order to compute effect size (Hedges & Olkin, 1985). Pearson’s correlations were used to determine relationships between scores. In order to test for the effect of the task between groups on performance, each dependant variable (i.e. accuracy, bias, median RT) was analyzed using a 2 (group: controls or aMCIs) by 2 (task: ROC from Experiment 1 vs. SAB from Experiment 2) mixed factorial design with repeated-measures on the second factor. Simple effects were used to explore the effect of each factor. Significant threshold of p -value was set at 0.05.

RESULTS

Demographical and clinical data are displayed in Table 1. Age, gender, and level of education were similar between groups.

	aMCIs		Controls	
	N	19	N	22
Demographical data				
Age-at-inclusion, in years (SD)		70 (8)		70 (10)
Number of women, n (%)		11 (57.9%)		14 (63.6%)
Level of education		11.9 (3.4)		11.8 (3.4)
Neuropsychological data (raw scores)				
MMSE				
<i>Assessment of memory</i>				
FCSRT - free total recall (max=48)				
FCSRT - free delayed recall (max=16)				
FCSRT - cueing efficiency on delayed recall (max=100%)				
FCSRT - intrusions during recall				
<i>Assessment of executive functions</i>				
TMT A, in seconds				
TMT B, in seconds				
BREF				

Table 1 – Demographical and neuropsychological data for the two groups. All scores correspond to raw scores presented as mean (SD). MMSE = Mini-Mental State Examination; FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT); SD = Standard Deviation. * $p < .05$, ** $p < .001$ between groups.

Experiment 1: yes/no task

Table 2 and Figure 2 show the performance of aMCIs and controls on the yes/no task. aMCIs' performance was impaired (d' , $t(39) = 3.10$, $p < 0.01$) and they performed slower (median RT, $t(39) = -2.66$, $p < 0.05$). However, no significant difference in minimal RT (minimal RT, $U(18) = 225$, $p = 0.44$) or in bias (C, $t(39) = 0.32$, $p = 0.75$) was evidenced. aMCIs were less accurate and slower than controls when providing high confidence answers (6-“sure old” and 1-“sure new”) (Figure 3).

DEUXIEME PARTIE : DONNEES EXPERIMENTALES

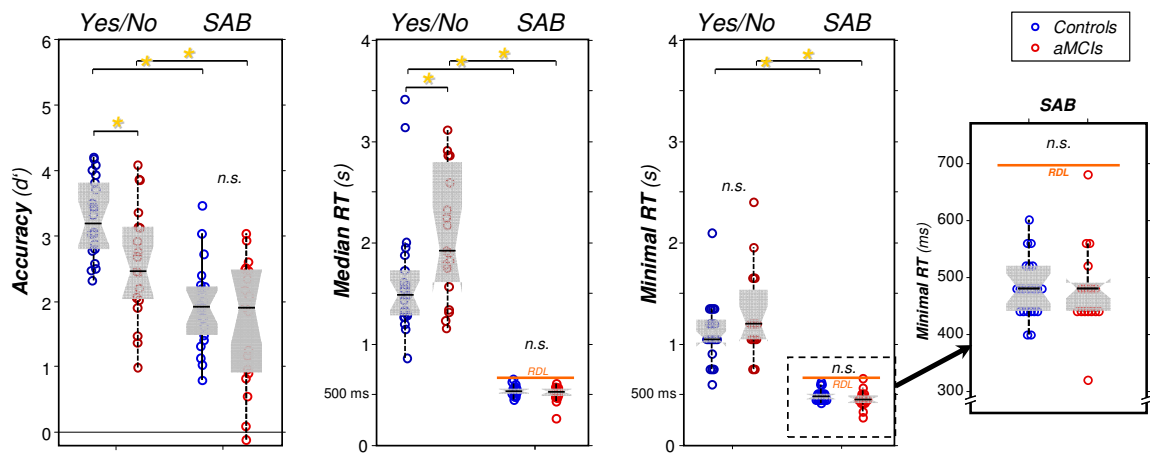


Figure 2 – Results on the yes/no and SAB tasks.

		<i>Exp 1: ROC paradigm</i>		<i>Exp 2: SAB procedure</i>	
		Controls	aMCIs	Controls	aMCIs
Accuracy (d')	<i>Mean (SD)</i>	3.28 (0.59)	2.57 (0.87)*	1.93 (0.64)	1.69 (0.96)
	<i>range</i>	[2.33; 4.21]	[0.99; 4.09]	[0.80; 3.47]	[-0.11; 3.04]
Bias (C)	<i>Mean (SD)</i>	0.79 (0.27)	0.76 (0.34)	0.05 (0.43)	0.07 (0.46)
	<i>range</i>	[0.16; 1.27]	[0.07; 1.32]	[-0.82; 1.34]	[-0.55; 1.44]
Median RTs	<i>Mean (SD)</i>	1544.25 (479.82)	2086.49 (868.02)*	536.06 (47.32)	502.97 (90.12)
	<i>range</i>	[860; 3419]	[1153; 6595]	[446; 651]	[262; 606]
<i>Obtained a minimal RT</i>	<i>N</i>	22/22	18/19 (94.74%)	22/22	17/17
Minimal RTs	<i>Median</i>	1200	1200	480	480
	<i>1st and 3rd quartiles</i>	[800; 1200]	[800; 1600]	[440; 520]	[440; 490]
	<i>range</i>	[800; 2000]	[800; 3200]	[400; 600]	[320; 680]

Table 2 – performance on both tasks. All scores correspond to raw scores presented as mean (SD). SD = Standard Deviation. * $p < .05$ between groups.

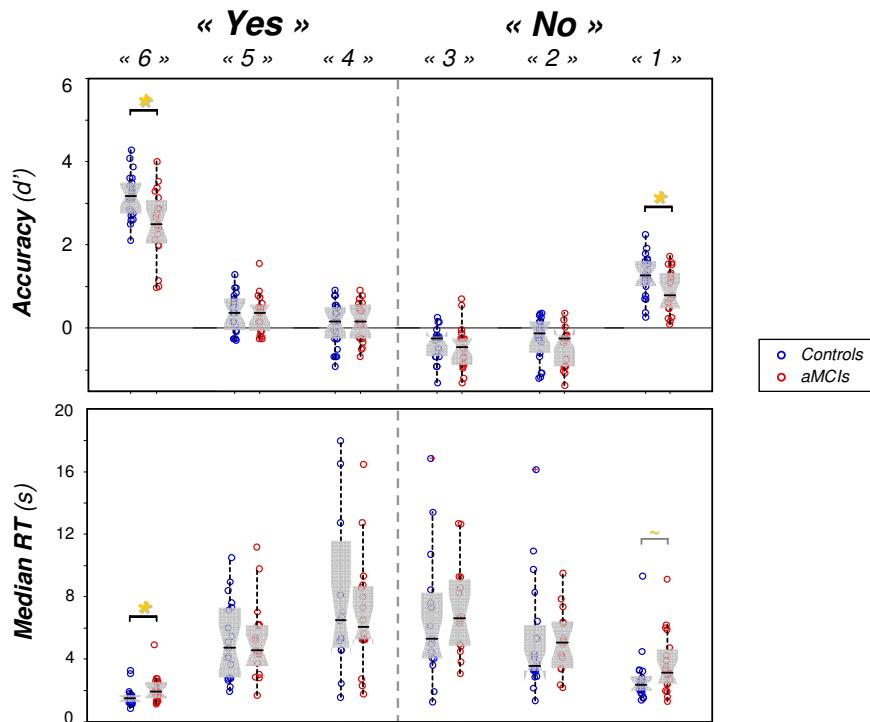


Figure 3 – d' and median RT according to the confidence level in the two groups.

Table 3 and Figure 4 present familiarity and recollection estimates. aMCIs showed impaired familiarity ($U(19) = 132, p < 0.05$) and impaired recollection ($U(19) = 120, p < 0.01$), while no statistical difference was observed between aMCIs and controls on residual errors ($U(19) = 228, p = 0.629$). Effect size showed that recollection (Hedge's $g = 0.720$) was more impaired than familiarity ($g = 0.553$) in aMCI. No correlation was observed between recollection and familiarity, neither in aMCIs ($R^2 = 0.028, p = 0.50$), nor in controls ($R^2 = 0.13, p = 0.10$).

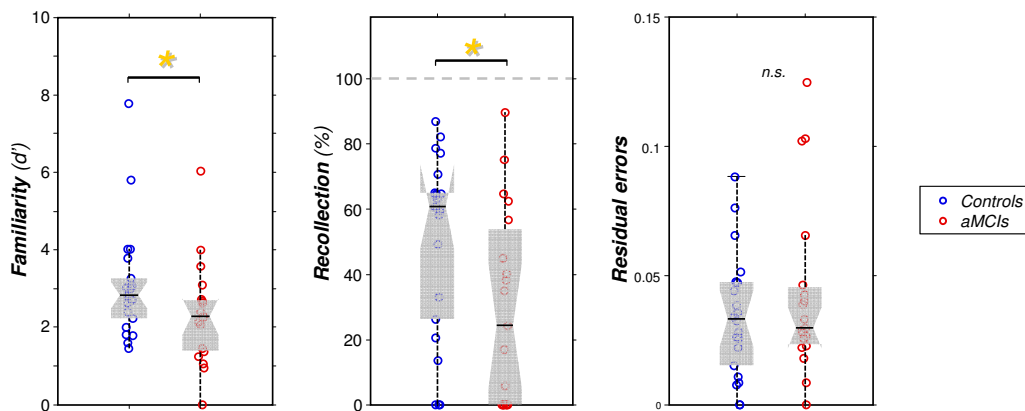


Figure 4. Across trial RT distribution of Hits (thick lines) and FAs (thin lines). Vertical dotted lines represent across trials minimal RT. RDL = Response Deadline.

Experiment 2: SAB task

aMCIs were not impaired in accuracy (d' , $t(39) = 0.95$, $p = 0.35$), nor in speed (median RT, $t(39) = 1.48$, $p = 0.15$), nor in minimal RT (minimal RT, $U(17) = 174.5$, $p = 0.72$), nor in bias ($t(39) = -0.19$, $p = 0.85$) (Table 2 ; Figure 2).

Across trial analysis corroborated these results, showing a minRT of 410 ms for patients with aMCI against 440 ms for control subjects (Figure 5). In particular, FAs were similar for both groups.

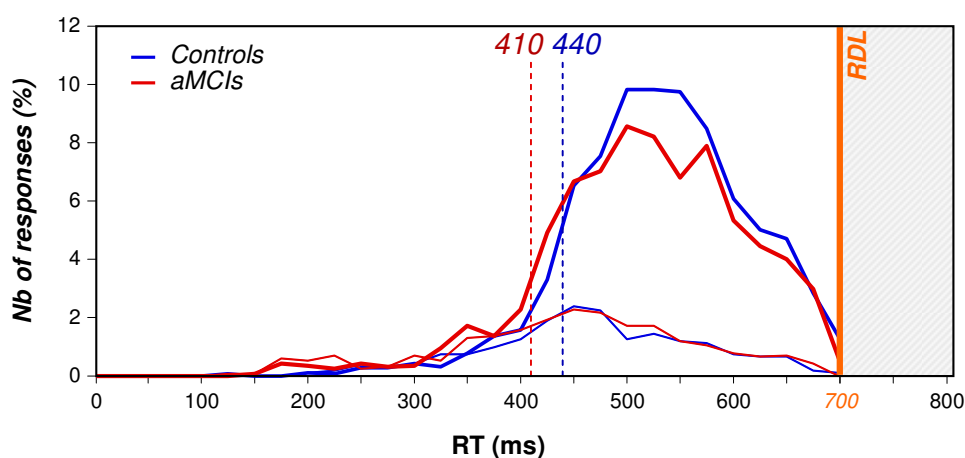


Figure 5. Across trial RT distribution of Hits (thick lines) and FAs (thin lines). Vertical dotted lines represent across trials minimal RT. RDL = Response Deadline.

Comparison between the yes/no task and the SAB

An effect of group ($F(1,39) = 4.974$, $p < 0.05$) and an interaction between group and task were observed ($F(1,39) = 4.528$, $p = 0.04$). Tests of simple main effects revealed that the SAB was more difficult than the yes/no task for both controls and aMCIs ($p < 0.001$). However, within-subject differences between performance on the yes/no task and on the SAB were significantly smaller in aMCIs than in controls ($t(39) = 2.128$, $p < 0.05$).

A positive correlation of accuracy on the SAB with accuracy on the yes/no task was significant in controls ($R^2 = 0.28$, $p < 0.01$) and in aMCIs ($R^2 = 0.35$, $p < 0.01$). Furthermore, a correlation between the ROC familiarity estimate and SAB accuracy was observed in aMCIs ($R^2 = 0.26$, $p < 0.05$), but not in controls ($R^2 = 0.10$, $p = 0.16$) while no correlation was observed between the ROC recollection estimate and the SAB accuracy in either group.

DISCUSSION

The aim of this study was to assess whether patients with aMCI would show impaired familiarity as results from the literature are contradictory. Two tasks of visual recognition memory were used, one based on a classic yes/no paradigm with confidence intervals allowing deriving familiarity and recollection estimates, the other based on speeded recognition based on the idea that the fastest answers rely on familiarity. Results from the yes/no experiment followed previous results from the literature in that patients with aMCI showed impaired performance and impaired recollection. In contrast to some studies, they also showed impaired familiarity. Results on the SAB were in this context very interesting as they unequivocally showed that the performance of patients with aMCI was preserved despite this task being more difficult for control subjects. This stands in contrast to the literature indicating that performance on recognition memory tasks is impaired in aMCI patients. Secondly, aMCI patients performed at the same minimum speed, and if anything a bit faster (Figure 5), than controls on the SAB suggesting preserved familiarity under these difficult, time-constrained, conditions. Thus, a within-group dissociation between impaired or preserved familiarity is reported in this study.

Results of this study are intriguing in that they demonstrate preserved performance on a declarative memory task in aMCI patients who show an objective memory impairment, contrary to most results from the literature (Ally et al., 2008; Wolk et al., 2008, 2010, 2013; Anderson et al., 2008; Hudon et al., 2009; Serra et al., 2010; Algarabel et al., 2009, 2012; Belleville et al., 2011). It is even more intriguing in that this preservation was observed under difficult experimental conditions. Indeed controls showed a stronger decrease of performance between the yes/no and SAB tasks than aMCIs. A possibility could be that the SAB does not rely on declarative memory but on a kind of priming mechanism. However, a previous study in young healthy subjects using the SAB indicated that subjects were perfectly able to report on the subjective state (i.e. familiarity or recollection) that allowed them to provide their answer (Besson et al., 2012), supporting the idea that the SAB indeed relies on declarative memory.

The SAB procedure on its own does not allow assessing directly the respective contribution of familiarity and recollection. Its use was nonetheless prompted by the fact that familiarity is considered to be rapid and automatic and recollection slower and controlled. In this light, responses in the SAB are more likely to rely on familiarity as preliminary results indicate (Besson et al., 2012). Furthermore; given that recollection is always found to be impaired in

aMCIs, it is unlikely that performance on the SAB relies much on this process in aMCIs. Here, our result thus suggest that familiarity is spared in aMCIs, at least in such short time, that is before 700 ms. This result is in contrast to results on the yes/no task indicating impairment of familiarity in the patient group. ROC residual errors (the mean difference between ROC data points and estimated ROC points) did not show any differences between groups, suggesting that the DPSD model that was used to derive estimates was equally adapted for each group. Such within-group dissociation suggests that familiarity as assessed by the SAB and familiarity as assessed by the yes/no task may in fact rely on two different types of familiarity. Familiarity on the SAB could rely on a fast process such as perceptual fluency while the other could rely on a subjective assessment as that required assessing confidence or access to a global space network (Dehaene et al., 2001) requiring a higher level of awareness.

REFERENCES

- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioral and Brain Sciences*, 22(3), 425-444.
- Algarabel, S., Escudero, J., Mazón, J. F., Pitarque, A., Fuentes, M., Peset, V., & Lacruz, L. (2009). Familiarity-based recognition in the young, healthy elderly, mild cognitive impaired and Alzheimer's patients. *Neuropsychologia*, 47(10), 2056-2064.
- Algarabel, S., Fuentes, M., Escudero, J., Pitarque, A., Peset, V., Mazón, J. F., & Meléndez, J. C. (2012). Recognition memory deficits in mild cognitive impairment. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 19(5), 608-619.
- Ally, B. A., Gold, C. A., & Budson, A. E. (2009). An evaluation of recollection and familiarity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using receiver operating characteristics. *Brain and cognition*, 69(3), 504.
- Anderson, N. D., Ebert, P. L., Jennings, J. M., Grady, C. L., Cabeza, R., & Graham, S. J. (2008). Recollection- and familiarity-based memory in healthy aging and amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 22(2), 177-187. doi:10.1037/0894-4105.22.2.177
- Barbeau, E., Sontheimer, A., Joubert, S., Didic, M., Felician, O., Tramon, E., ... & Poncet, M. (2004). Le cortex périrhinal chez l'homme. *Revue Neurologique*, 160(4), 401-411.
- Barbeau, E. J., Ranjeva, J. P., Didic, M., Confort-Gouny, S., Felician, O., Soulier, E., ... & Poncet, M. (2008). Profile of memory impairment and gray matter loss in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 46(4), 1009-1019.
- Barragan-Jason, G., Lachat, F., & Barbeau, E. J. (2012). How fast is famous face recognition?. *Frontiers in psychology*, 3.
- Barragan-Jason, G., Besson, G., Ceccaldi, M., & Barbeau, E. J. (2013). Fast and famous: looking for the fastest speed at which a face can be recognized. *Frontiers in Psychology*, 4.
- Bastin, C., Linden, M. V. D., Charnallet, A., Denby, C., Montaldi, D., Roberts, N., & Andrew, M. R. (2004). Dissociation between recall and recognition memory performance in an amnesic patient with hippocampal damage following carbon monoxide poisoning. *Neurocase*, 10(4), 330-344.

- Bastin, C., Feyers, D., Jedidi, H., Bahri, M. A., Degueldre, C., Lemaire, C., ... & Salmon, E. (2012). Episodic autobiographical memory in amnesic mild cognitive impairment: What are the neural correlates?. *Human brain mapping*.
- Belleville, S., Ménard, M. C., & Lepage, É. (2011). Impact of novelty and type of material on recognition in healthy older adults and persons with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 49(10), 2856-2865.
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Wilson, R. S., Bienias, J. L., & Arnold, S. E. (2005). Education modifies the association of amyloid but not tangles with cognitive function. *Neurology*, 65(6), 953-955.
- Besson, G., Ceccaldi, M., Didic, M., & Barbeau, E. J. (2012). The speed of visual recognition memory. *Visual Cognition*, (ahead-of-print), 1-22.
- Bowles, B., Crupi, C., Mirsattari, S. M., Pigott, S. E., Parrent, A. G., Pruessner, J. C., ... & Köhler, S. (2007). Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(41), 16382-16387.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239-259.
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus?. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(1), 51-61.
- Dehaene, S., Naccache, L., Cohen, L., Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poline, J. B., & Rivière, D. (2001). Cerebral mechanisms of word masking and unconscious repetition priming. *Nature neuroscience*, 4(7), 752-758.
- Didic, M., Barbeau, E. J., Felician, O., Tramon, E., Guedj, E., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2011). Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease?. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27(1), 11-22.
- Embree, L. M., Budson, A. E., & Ally, B. A. (2012). Memorial familiarity remains intact for pictures but not for words in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*.
- Genon, S., Collette, F., Feyers, D., Phillips, C., Salmon, E., & Bastin, C. (2012). Item familiarity and controlled associative retrieval in Alzheimer's disease: An fMRI study. *Cortex*.

- Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., ... & Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of neurology*, 32(9), 632.
- Hedges, L. V., & Olkin, I. (1985). *Statistical Method for Meta-Analysis*. Academic Press.
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2009). The assessment of recognition memory using the Remember/Know procedure in amnesic mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Brain and cognition*, 70(1), 171-179.
- Juola, J. F., Fischler, I., Wood, C. T., & Atkinson, R. C. (1971). Recognition time for information stored in long-term memory. *Perception & Psychophysics*, 10(1), 8-14.
- Mandler, G. (1980). Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychological Review*, 87(3), 252-271.
- Mormann, F., Kornblith, S., Quiroga, R. Q., Kraskov, A., Cerf, M., Fried, I., & Koch, C. (2008). Latency and selectivity of single neurons indicate hierarchical processing in the human medial temporal lobe. *The Journal of Neuroscience*, 28(36), 8865-8872.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 58(12), 1985.
- Rousselet, G. A., Macé, M. J. M., & Fabre-Thorpe, M. (2003). Is it an animal? Is it a human face? Fast processing in upright and inverted natural scenes. *Journal of Vision*, 3(6).
- Serra, L., Bozzali, M., Cercignani, M., Perri, R., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2010). Recollection and familiarity in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 24(3), 316-326.
- Snodgrass, J. G., & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *Journal of Experimental Psychology: General*, 117(1), 34.
- Staresina, B. P., Fell, J., Do Lam, A. T., Axmacher, N., & Henson, R. N. (2012). Memory signals are temporally dissociated in and across human hippocampus and perirhinal cortex. *Nature neuroscience*, 15(8), 1167-1173.
- Turriziani, P., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2004). Recognition memory for single items and for associations in amnesic patients. *Neuropsychologia*, 42(4), 426-433.
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). *L'évaluation*

des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage.

- van Hoesen, G. W., Hyman, B. T., & Damasio, A. R. (1991). Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Hippocampus*, *1*(1), 1-8.
- Westerberg, C. E., Paller, K. A., Weintraub, S., Mesulam, M., Holdstock, J. S., Mayes, A. R., & Reber, P. J. (2006). When memory does not fail: Familiarity-based recognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NEUROPSYCHOLOGY-NEW YORK-*, *20*(2), 193.
- Wolk, D. A., Signoff, E. D., & DeKosky, S. T. (2008). Recollection and familiarity in amnesic mild cognitive impairment: A global decline in recognition memory. *Neuropsychologia*, *46*(7), 1965.
- Wolk, D. A., & Dickerson, B. C. (2011). Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, *54*(2), 1530.
- Wolk, D. A., Mancuso, L., Kliot, D., Arnold, S. E., & Dickerson, B. C. (2013). Familiarity-based memory as an early cognitive marker of preclinical and prodromal AD. *Neuropsychologia*.
- Yonelinas, A. P. (1994). Receiver-operating characteristics in recognition memory: evidence for a dual-process model. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *20*(6), 1341.
- Yonelinas, A. P., Dobbins, I., Szymanski, M. D., Dhaliwal, H. S., & King, L. (1996). Signal-detection, threshold, and dual-process models of recognition memory: ROCs and conscious recollection. *Consciousness and Cognition*, *5*(4), 418-441.
- Yonelinas, A. P., Kroll, N. E., Dobbins, I., Lazzara, M., & Knight, R. T. (1998). Recollection and familiarity deficits in amnesia: Convergence of remember-know, process dissociation, and receiver operating characteristic data. *Neuropsychology-New York-*, *12*, 323-339.

Etude 5. Une absence d'atrophie des structures temporales internes chez les patients à troubles de mémoire objectifs de moins de 65 ans

Article 5

“Lack of atrophy of medial temporal lobe structures in younger patients with amnesic Mild Cognitive Impairment”

Besson et al., en préparation

Introduction :

Les patients âgés présentant des troubles cognitifs légers mnésiques (étudiés dans l'Article 4) sont connus pour être à haut-risque de conversion vers une démence de type Alzheimer (Petersen et al., 2001). Pourtant, tous ne convertiront pas et la recherche de biomarqueurs permettant d'affiner les critères du stade prodromal de la maladie a représenté un intérêt majeur (Dubois et al., 2007). Les dégénérescences neurofibrillaires de la MA débutent dans les structures sous-hippocampiques, puis hippocampiques, avant de se propager au reste du cerveau (Braak & Braak, 1993). L'étude de l'atrophie de ces régions a ainsi révélé qu'elle pouvait constituer un potentiel biomarqueur de la maladie. Néanmoins, sa précision de prédiction d'une conversion subséquente a rarement dépassé 80%.

Il a été montré que des patients au stade de la démence de type Alzheimer pouvaient présenter des profils atypiques de la MA (ex : Murray et al., 2011). Un profil atypique (11% de 889 cas de MA, Murray et al., 2011) préservait notamment les régions hippocampiques et était associé à un âge de conversion plus jeune. En effet, les patients AD de moins de 65 ans ont montré des profils différents du profil typique de lésions hippocampiques. Ces profils existant au stade démentiel doivent exister à un âge plus précoce. Dans cette étude, l'objectif était d'évaluer si les patients avec des troubles cognitifs légers mnésiques, mais présentant un âge inférieur à 65 ans montraient une atrophie des régions hippocampiques et sous-hippocampiques.

Méthodes :

Une étude de l'atrophie des régions hippocampiques et sous-hippocampiques (volumétrie manuelle) a été conduite chez un groupe de patients avec troubles cognitifs légers mnésiques (âgés de 50 à 83 ans) et un groupe de témoins appariés en âge. Les profils d'atrophies étaient contrastés entre les groupes « jeunes » (d'âge inférieur à 65 ans) et les groupes « âgés » (d'âge

DEUXIEME PARTIE : DONNEES EXPERIMENTALES

supérieur à 65 ans). Les scores de mémoire à long-terme (rappel différé libre verbal et mémoire de reconnaissance visuel différée) et de mémoire à court-terme (empan mnésique) ont aussi été comparés sur la base des scores aux bilans neuropsychologiques.

Résultats :

Les 28 patients à troubles cognitifs légers mnésiques âgés montraient une claire atrophie (attendue) de ces structures. En revanche, les 12 patients jeunes n'ont présenté aucune atrophie des régions étudiées (hippocampiques et sous-hippocampiques) en comparaison à leurs témoins jeunes appariés. De plus, bien que les patients ont montré des troubles de la mémoire à long-terme, les patients âgés montraient un déficit plus marqué que les témoins jeunes, tandis que les patients jeunes mais pas les âgés montraient des déficits en mémoire à court-terme en comparaison avec les témoins appariés.

Discussion :

Ces résultats montrent que les patients aMCIs jeunes présentent des profils cliniques et atrophiques différents des patients aMCIs âgés. Le profil des patients âgés est apparu cohérent avec la littérature et avec une MA typique. En revanche, si celui des patients jeunes pourrait sembler correspondre à celui des patients atypiques jeunes de la MA décrit précédemment, le fait qu'aucun d'eux n'ait converti dans les 3 ans de suivi, suggère plutôt que ces patients présenteraient des troubles mnésiques indépendants de la MA. La question de la source de ces troubles est soulevée. Cette étude est en ligne avec des suggestions précédentes indiquant qu'inclure des patients aMCIs jeunes (de moins de 65 ans) pourrait conduire à des effets confondants.

Lack of atrophy of medial temporal lobe structures in younger patients with amnesic Mild Cognitive Impairment

Gabriel Besson^{1,2}, Emmanuel J. Barbeau¹, Olivier Felician^{2,3}, J.-P. Ranjeva⁴ ; Mira Didic^{2,3} and Mathieu Ceccaldi^{2,3}

¹ *Centre de recherche Cerveau et Cognition, Université de Toulouse, CNRS CERCO UMR 5549, France.*

² *Institut de Neurosciences des Systèmes, Inserm UMR1106, Aix-Marseille Université, Marseille, France.*

³ *APHM, Service de Neurologie et Neuropsychologie, CHU La Timone, Marseille, France.*

⁴ *Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM), UMR CNRS 6612, Marseille, France*

Correspondence author: besson@cerco.ups-tlse.fr

Keywords: Alzheimer's Disease; Mild Cognitive Impairment; Medial Temporal Lobe; Volumetry; Memory.

INTRODUCTION

Patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) - defined as a progressive memory impairment in subjects with normal activities of daily living - are at high risk for Alzheimer's Disease (AD) (Petersen et al., 2001), but some of them develop other diseases, remain stable or even improve (Luis et al., 2003; Ganguli et al., 2004). A crucial issue therefore has been to refine criteria to identify aMCI patients with "prodromal" AD (Dubois et al, 2007) or "MCI due to AD" (Albert et al., 2011). Neurofibrillary tangles (NFTs), one of the pathological hallmarks of AD, typically appear in rhinal cortices first, before progressing to the hippocampus and, later, to other regions of the brain (Braak & Braak, 1991; Van Hoesen, et al., 1991). This typical topographical pattern, characteristic of the disease, has prompted researchers to assess whether atrophy of medial temporal lobe structures (MTL) could be a potential biomarker of AD (Jack et al, 2009) and it has been proposed to include MTL atrophy as a criteria for predementia AD (Dubois et al., 2007; Albert et al., 2011). MRI volumes of rhinal cortices and hippocampus are indeed significantly reduced in patients with aMCIs compared to matched controls (DeToledo-Morrel et al., 2000), and they appear to be good predictors of future decline towards dementia (Yuan et al., 2009). However, MTL atrophy, on its own, has rarely shown accuracy above 80% when used as a predictor for conversion to AD (Yu et al., 2012).

It has been shown that patients with AD may present with atypical profiles (Shiino et al., 2006, 2008; Lehmann et al 2011). In particular, Murray et al (2011), based on NFT counts in brain regions of interest (i.e. the hippocampus and different association cortices), found that an atypical 'hippocampal-sparing' profile (11% of 889 cases of AD) was mainly associated with lower age-at-onset (median = 63, inter-quartile range (IQR) = 10) than the typical AD profile (75% of cases; age-at-onset: median = 69, IQR = 10), and that an atypical 'limbic-predominant' AD profile (14% of cases) was mainly associated with a higher age-at-onset (median = 76, IQR = 7). Quoting the authors, this suggests that "the inclusion of hippocampal sparing cases might dilute the sensitivity and specificity of hippocampal volumetric studies in patients with AD." (p. 794, Murray et al., 2011). Although such conclusions were reached for AD patients at the dementia stage, it is likely that such profiles should exist at the predementia stage.

Age-at-onset of the first clinical symptoms appears to be a critical feature of these subtypes of profile. In particular, it has been suggested to stratify patients as early-onset AD (eoAD) when onset occurred before 65 years of age, and late-onset AD (loAD) when it occurs after 65

(Van der Flier et al., 2011). Such stratification consistently leads to the identification of distinct neuropsychological profiles between eoAD and loAD patients (Koedam et al., 2010). In studies comparing patterns of atrophy, the most severe loss of grey matter occurs in MTL areas in loAD. By contrast, involvement of posterior areas (posterior cingulate cortex, temporoparietal areas, prefrontal areas, precuneus) is more prominent in eoAD (Ishii et al., 2005; Frisoni et al., 2005, 2007; Karas et al., 2007).

These studies have been carried out in patients with AD at a dementia stage. However, it is not clear whether patients with aMCI who are younger than 65 y.o. have reduced MTL volumes or not, especially since most studies in aMCI patients focus on patients aged above 65 with a typical age mean around 70 (e.g. Jack et al., 1999 ; DeToledo-Morrel et al., 2000 ; Yu et al., 2012). Furthermore, many studies actually control for age as a nuisance variable (DeLeon et al., 2004; Whitwell et al., 2008). Importantly, the fact that not all patients with aMCI have AD adds to the uncertainty about the pattern of MTL atrophy. The aim of the present study was therefore to assess whether patients with typical amnesic MCI with early onset (<65) showed MTL atrophy.

We studied the effect of age on the volume of MTL regions in a group of aMCIs aged from 50 to 83 years old, in comparison to an aged-matched control population. Profiles of atrophy were contrasted using a 65 y.o cut-off. Short and long-term memory was also compared based on neuropsychological scores. NFT lesions start to develop in AD in rhinal cortices first, before spreading to the hippocampus and more important atrophy of the rhinal cortices than of the hippocampus has been reported in aMCI (DeLeon et al., 2004; Pennanen et al 2004; Stoub et al 2005), potentially leading to a specific pattern of clinical presentation (Didic et al, 2011). Hence, volumes of the hippocampus and of rhinal cortices were measured distinctly. Following earlier studies on aMCIs, and considering the mnesic, profile of patients with aMCIs, atrophy of MTL structures in younger aMCIs could be expected as well as in the group as a whole. However, based on the higher prevalence of hippocampal-sparing profile in AD patients younger than 65 years, and due to the unknown AD status of patients with aMCI, we made the hypothesis that MTL structures would be spared in younger aMCIs compared to aged matched controls and older aMCIs.

METHODS

Participants

Our local institutional ethic Committee approved this study. All experimental procedures were carried out in accordance with the ethical standards of this Committee. All participants signed informed consent.

40 patients strictly meeting criterion for aMCI (Petersen et al., 2001), consecutively enrolled into the Marseilles memory study (MMS) were included. Only patients with single domain amnesic MCI were selected. They presented with a memory complaint, a performance of more than 1.5 SD below the mean of matched control participants on the delayed free recall of a verbal memory task, intact activities of daily living and no impairment in other cognitive domains like language, visuo-spatial skills, or executive function. Brain imaging, routine biological survey, detailed neuropsychological evaluation, assessment of daily activities, psychiatric interview, and physical examination had been conducted prior to the inclusion into the present study in order to exclude patients with a memory impairment subsequent to vascular disease, tumour, subdural hematoma, treatment, and concurrent diseases interfering with cognitive function. Other exclusion criteria were a history of systemic and/or neurological disease and a modified Hachinski ischemic score ≥ 2 (Hachinski et al., 1975). 42 consecutively enrolled elderly control participants (controls) with normal cognitive functions and no history of systemic, mental, and neurological disorder were also included.

aMCIs and controls were subdivided into two groups, according to their age-at-inclusion, which corresponds to the date of the neuropsychological assessment, on which were based their inclusion. The cut-off value was defined at 65 years old, based on age-at-onset studies (e.g. Smits et al., 2012), thus yielding to four subgroups : ‘younger aMCIs’, ‘older aMCIs’, ‘younger controls’ and ‘older controls’ (respectively yaMCIs, oaMCIs, yControls and oControls). All patients were followed during 36 month every 18 month and conversion rate to AD was computed for each subgroup.

Neuropsychological assessment

All participants underwent an in-depth cognitive assessment. In the present study, groups performance was compared on the total of the three free recall of the RL/RI-16, a French version of the Free and Cued Selective Reminding test (FCSR) (Grober et al., 1988; Van Der Linden et al., 2004) which consists in learning a series of 16 words (maximum performance = 48); on the delayed DMS48, a test of visual recognition memory (Barbeau et al., 2004; 2008;

Didic et al., 2010, 2013) (maximum performance = 100%, chance = 50%); and on the forward digit span subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) (Wechsler, 2000). Both Z-scores (to compare tests together notwithstanding their raw score) and raw scores (for the correlations analyses) are reported in the results. All scores were transformed into Z-scores using the mean and standard deviation of the volumes of all control subjects.

Brain MRI

All MRI were performed on a 1.5-T system (Magnetom Vision Plus, Siemens, Erlangen, Germany). A three-dimensional volumetric acquisition of a T1-weighted gradient echo sequence produced a gapless series of thin sagittal sections using an MPRage sequence (repetition time 9.7 ms, echo time 4 ms, inversion time 250 ms, flip angle 12°, acquisition matrix 230×256). Images were reformatted to obtain an isotropic voxel of 1.5×1.5×1.5 mm, then magnified in order to improve the analysis of MTL substructures (Brain Voyager, Brain Innovation).

Volumes of interest (VOI) were manually outlined by the same skilled operator on a coronal MR section, perpendicular to the long axis of the hippocampus, individually for each patient and for both hemispheres. We measured the volumes of rhinal cortices (i.e. the perirhinal and entorhinal cortices together) and hippocampus manually by drawing the structures voxel by voxel on coronal images. A second operator monitored the validity of the measures with a good reproducibility (mean difference 1.8% ± 1.5% for the hippocampus, 8.2% ± 4.5% for rhinal cortices). For the segmentation of the hippocampus, VOIs were anatomically defined according to Pruessner et al., 2000, according to the atlas of Duvernoy (2005). Briefly, the hippocampus started 2 mm caudally to the level of the temporal horn of the lateral ventricle. The hippocampus was marked by the head of the hippocampus, including the hippocampus proper, dentate gyrus, uncus, a part of subiculum, and fimbria, and goes until the section behind the appearance of the fornix cross.

The boundaries of the perirhinal (PRC) and entorhinal (ERC) cortices were drawn following guidelines by Insausti et al. (1998). Briefly, the PRC started 2 to 4 mm rostrally to the level of limen insulae and until 2 to 4 mm caudally to the level of gyrus intralimbicus. At its most caudal extent, the PRC then borders the parasubiculum for a short distance (2 to 4 mm). The medial margin of the PRC was in the medial bank of the CS, where it borders the ERC. The PRC was bordered laterally by the neocortex of the inferior temporal gyrus. The ERC was measured from the level of the limen insulae, and until the section of the posterior limit of the

gyrus intralimbicus. The medial margin of the ERC was marked along the ventral border of the gyrus semilunaris, which is the fundus of the sulcus semiannularis. The ERC was bordered laterally by the PRC. Each VOI was normalized to the total intracranial volume (Eritaia et al., 2000). All volumes were then transformed into Z-scores using the mean and standard deviation of the volumes of all control subjects.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with Matlab. For group analyses, unbalanced 2-way ANOVAs were used on each dependent variable (i.e. age-at-inclusion, neuropsychological scores, and volumetric measures) with status (aMCI or control) and age (younger or older) as independent factors. Significant threshold of p-value was set at 0.05. Simple effects were used to explore the effect of each factor. To compare gender across groups and subgroups, the Chi-square test was used. Pearson's correlations were used to determine relationships between volumetric measures, neuropsychological scores and age-at-inclusion.

RESULTS

Sub-groups, demographical and clinical data

The stratification for age resulted in four subgroups: 12 younger aMCIs (yaMCIs), 28 older aMCIs (oaMCIs), 18 younger controls (yControls) and 24 older controls (oControls). (Table 1). No difference between subgroups was observed concerning sex, level of education and MMSE.

----- Table 1 about here -----

Volumetric atrophy according to age-at-inclusion

Both status (aMCI or control; $F(1,78) = 14.47, p < .001$) and age (younger or older; $F(1,78) = 10.93, p = .0014$) showed a main effect on MTL volumes (Figure 1A). Furthermore, a strong interaction between status and age was observed ($F(1,78) = 13.05, p = .0005$). Post-hoc analyses revealed an effect of status between older ($F(1,78) = 38.43, p < .001$) but not younger subgroups ($F(1,78) = 0.14, p = .906$). Moreover, age had an effect on aMCIs ($F(1,78) = 21.74, p < .001$), but not on controls ($F(1,78) = 0.52, p = .819$). The same pattern of results was observed considering either rhinal or hippocampal volumes.

Figure 1B represents the correlation of volumes with age-at-inclusion within groups. The MTL volumes as a whole correlated with age-at-inclusion in the aMCI group, but not in controls (Figure 1B). Similar results were observed for either rhinal or hippocampal volumes.

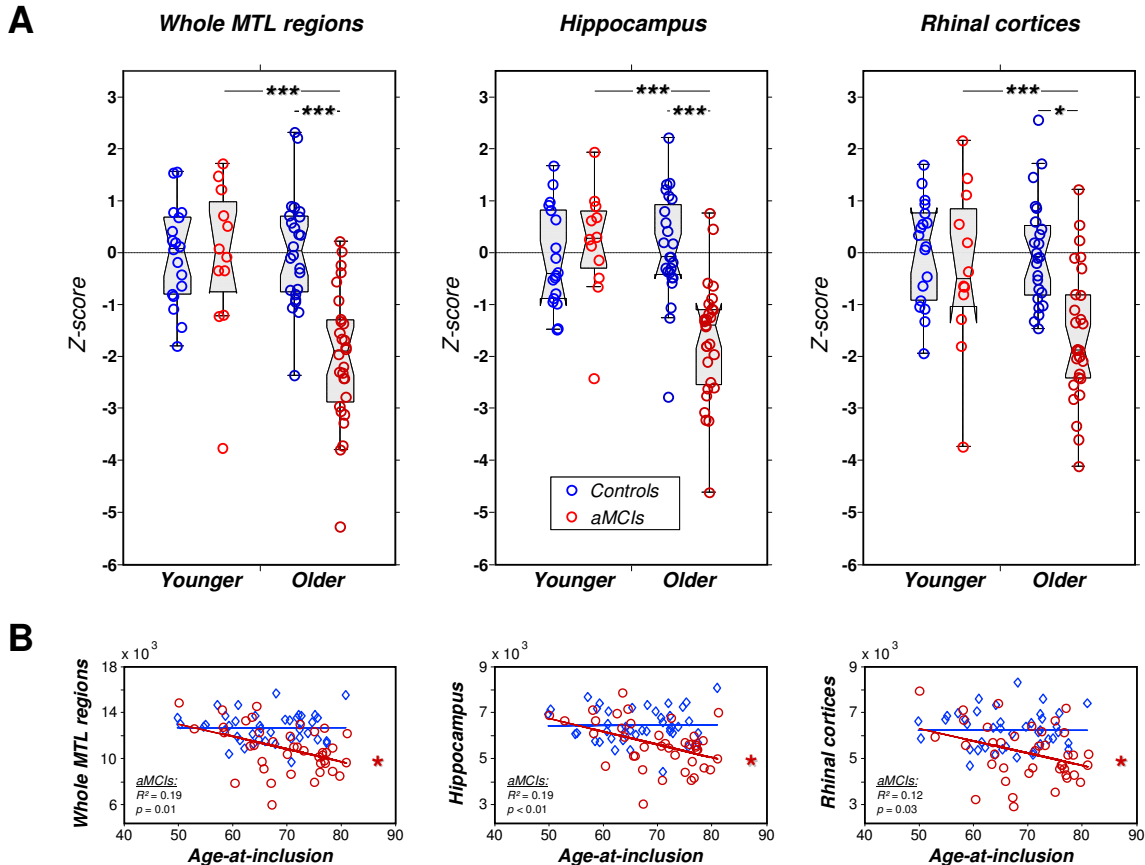


Figure 48. Effect of age-at-inclusion on volumes of MTL structures. Circles represent participants. (A) Comparisons of subgroups. Stars indicate significant differences (*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$) of simple main effects. The boxes show the limits of the 25th and 75th percentile; the line in the box shows the median; the bottom and upper horizontal lines show the minimum or maximum volume for each group; the notch shows the 95% confidence around the median. (B) Plots of volumes (in mm^3 , after normalization by ICV) as a function of age-at-inclusion in aMCI and control groups. (*: $p < 0.05$).

Neuropsychological profile according to age-at-inclusion

Performance of subgroups on the FCSRT free recall (verbal long-term memory), the DMS-48 delayed recognition test (visual long-term memory) and the forward WAIS-III digit-span memory test (short-term memory) was compared (Figure 2A). Younger and older aMCI patients subgroups performed lower than their control counterparts on the FCSRT ($F(1,75) = 128.40$, $p < .001$). Older aMCIs performed lower than younger aMCIs ($F(1,75) = 8.09$, $p = .006$). Further analyses on the FCSRT subscores revealed that older aMCIs showed less cueing efficiency ($p < 0.001$) and made more intrusions during free recall ($p < 0.001$) than

DEUXIEME PARTIE : DONNEES EXPERIMENTALES

younger aMCI patients. However no difference was observed compared to the older control group. On the DMS48, younger and older MCI patients subgroups performed lower than their control counterparts ($F(1,76) = 27.80, p < .001$). On the forward digit span subtest, younger aMCIs performed lower than the younger control group. In contrast, older aMCIs performed normally compared to the older control group.

Figure 2B presents the correlation of these neuropsychological scores with age-at-inclusion within groups. No correlation with age-at-inclusion was observed with any of the three scores in aMCIs whereas the digit span score significantly correlated with age-at-inclusion in controls.

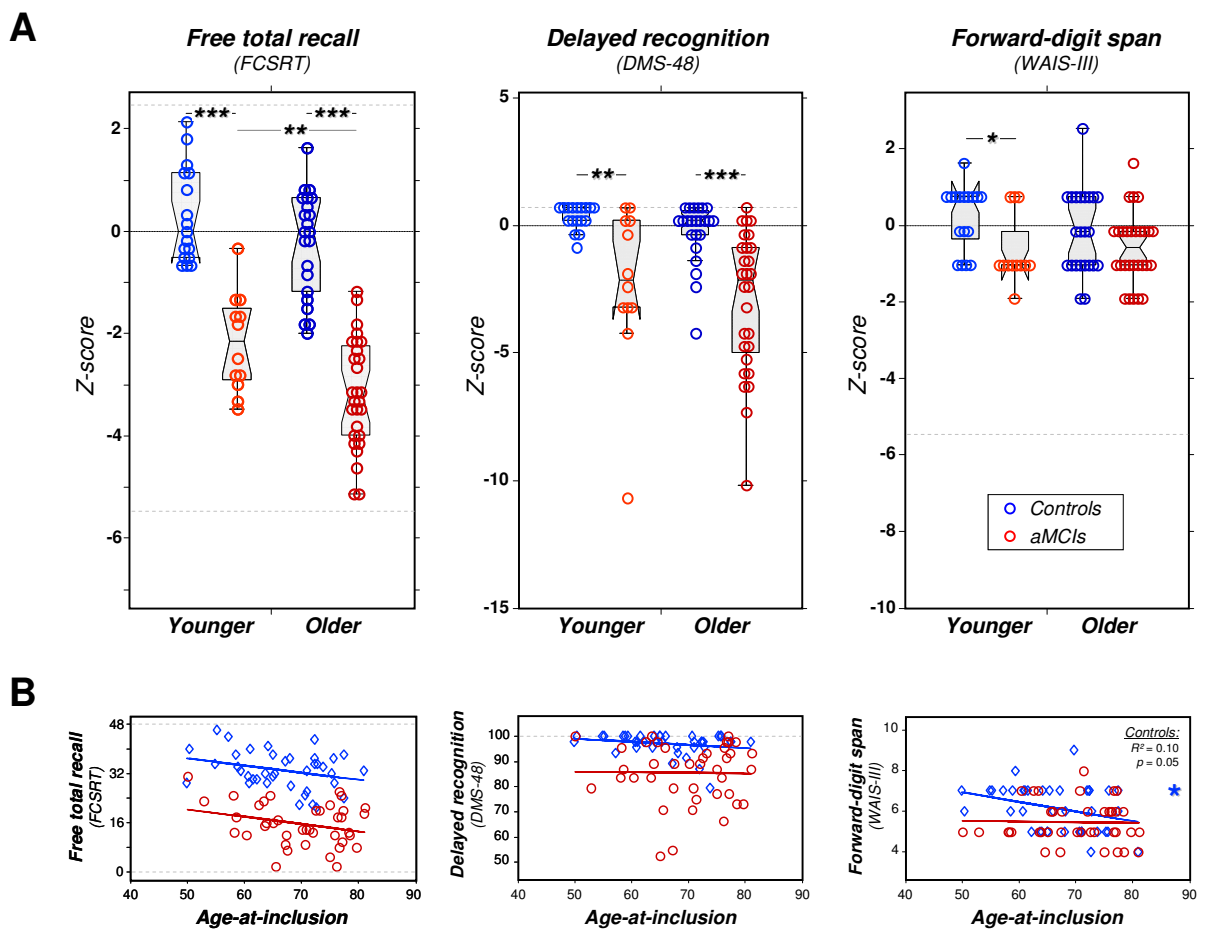


Figure 2. Effect of age-at-inclusion on memory performance. Circles represent participants. (A) Comparisons of subgroups. Stars indicate significant differences (*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$) of simple main effects. The boxes show the limits of the 25th and 75th percentile; the line in the box shows the median; the bottom and upper horizontal lines show the most extreme performance of each group; the notch shows the 95% confidence around the median. (B) Plots of memory scores (raw scores) as a function of age-at-inclusion in aMCI and control groups. Stars indicate significant correlations. Light dotted lines indicate maximum performance.

Neuropsychological profile according to volumes

In aMCIs, both long-term memory scores correlated with both VOIs independently (i.e. hippocampal and rhinal cortices volumes) (Figure 3). Short-term memory did not. No correlation was observed in controls.

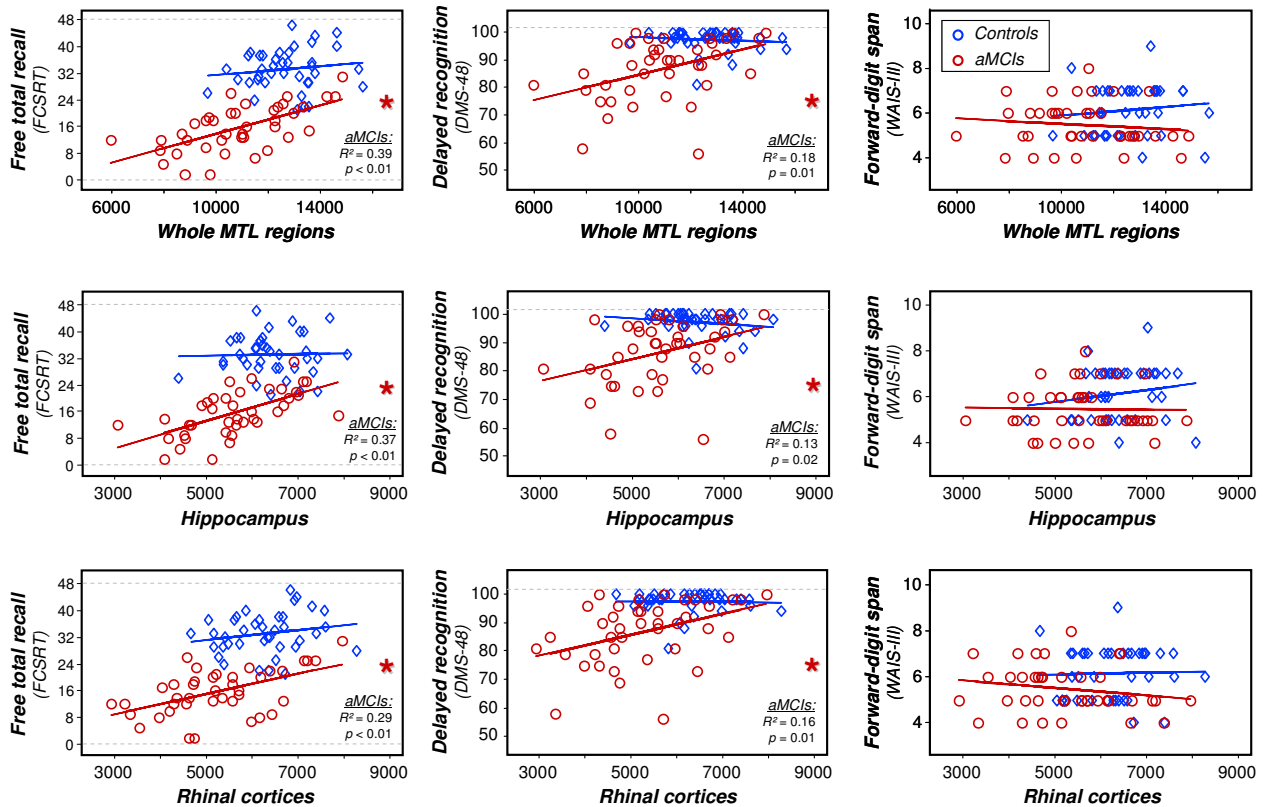


Figure 3. Plots of memory scores (raw scores) as a function of volumes (in mm^3 , after normalization by ICV) in aMCI and control groups. Stars indicate significant correlations. Light dotted lines indicate maximum performance.

DISCUSSION

Since there is evidence that age-at-onset at diagnosis (respectively before or after the age of 65) could have an effect on the profile of atrophy in patients with AD, the aim of the present study was to assess whether different MTL volumes can be found in patients with amnesic MCI belonging to different age groups. The main findings of the study are that MTL volumes of younger aMCIs patients (50 to 64 years of age) do not differ to those of age-matched controls. By contrast, older MCI patients (65 to 83) showed clear MTL atrophy, including both the hippocampus and rhinal cortices, as expected. Moreover, although all aMCI patients showed impaired long-term memory, older aMCIs showed more severe impairment of long-

term memory than younger aMCIs, while younger, but not older aMCIs showed impaired short-term memory compared to age-matched controls.

A strong effect of age on MTL VOIs was observed, younger aMCI patients showing normal MTL volumes compared to matched control subjects, while older aMCIs showed a significant atrophy of these regions using both a 65 year-old cut-off or a correlation analysis (Figure 2A and B). Importantly, this effect is not likely to be due to difference in global cognitive abilities since aMCIs subgroups did not differ in MMSE or level of education. Moreover, this negative correlation between age and volume cannot be simply explained by healthy aging since no effect of age on MTL was observed in healthy controls (ranging from 50 to 82 years of age). Discrepancies exist in the literature concerning the effect of healthy aging on MTL volumes and in particular on the hippocampus. If the absence of healthy aging effect is apparently in contradiction with most longitudinal studies, which showed a small but significant effect of aging on the hippocampus (Raz et al., 2005), it remains consistent with cross-sectional studies, which showed no or little effect of age on the hippocampus (Cohen et al., 2006).

Patients with aMCI showed impaired memory on the FCSRT, a test of verbal long-term memory based on free recall, but also on the DMS48, a test of visual long-term memory based on recognition. Both tests correlated with volumes of the MTL. Such correlations have already been found in previous studies in aMCIs (e.g. Hua et al., 2008; Barbeau et al., 2008; Apostolova et al., 2010; Sarazin et al., 2011) and are expected considering the well-known role of the MTL in declarative memory (e.g. Squire & Wixted, 2011). Here however, younger aMCIs were less impaired than older aMCIs but in contrast showed impaired short-term memory compared to age-matched controls. Short-term memory did not correlate with volumes of the MTL neither in controls nor in aMCIs in line with previous studies (Sarazin et al., 2011).

Hence, this study demonstrates that younger aMCIs present a different clinical and neuroimaging profile than older aMCI patients reflected by differences concerning memory scores and MTL atrophy. While the profile of older aMCI patients is compatible with typical AD or is highly suggestive of the patients who will convert later on (Dubois et al., 2007), the profile of younger patients appears different. The atypical profile observed in younger aMCIs seems at first sight to match the profile of early onset AD that has been reported previously, which includes relatively spared MTL volumes (Ishii et al., 2005; Frisoni et al., 2005; Karas et al., 2007) and spared memory but impaired visuo-spatial and attention, including impaired forward digit span (Smits et al., 2012; Sa et al., 2012). Additionally, as these younger patients

did not show atrophy of rhinal cortices where neurofibrillary tangles are likely to start (Braak & Braak, 1991; Van Hoesen, 1991; Delacourte et al, 1999), they are probably not typical AD patients or patients at an earlier stage of the disease than older aMCIs. A first interpretation would thus be that these younger aMCIs are more likely to include presentation of prodementia stage of a hippocampal-sparing AD.

An alternative however would be that these patients have a different profile, not because of an atypical “young” presentation of AD, but because their memory disorder is not related to AD. The conversion rate to AD was indeed lower in younger than in older aMCIs. Moreover, if younger aMCIs presented similarity with eoAD profile, they also presented differences as no impairment of memory were observed in mild eoAD (i.e. eoAD with MMSE>21) in some studies (Smits et al., 2012). If this was the case, this would suggest that some patients with aMCI could present with a memory impairment, but no MTL atrophy. Although the group of older aMCIs tended to show a more genuine memory impairment (Grober et al., 1988) compared to the group of younger aMCIs (i.e. less efficient cueing and more intrusions), differences were not significant on these measures compared to the older control group. The young aMCI subgroup could possibly be a heterogeneous population including AD (3 among 11 patients converted to AD within 36 months), but also Fronto-Temporal Degeneration, Lewy Body Disease, cognitive impairment in relation to vascular lesions, etc. Follow-up of these younger aMCIs did not reveal any conversion to Fronto-Temporal Degeneration, which is a condition sometimes leading to memory impairment (associated to MTL atrophy) in younger patients. MRI presumably helped to avoid including patients with vascular disease. Last, no patients converted to Lewy Body Disease within 36 months.

In conclusion, investigating MTL atrophy in aMCIs in the light of recent findings that AD may present with atypical profiles especially between young and old age-at-onset revealed that aMCIs patients younger than 65 showed an atrophic and cognitive profile distinct from aMCIs patients older than 65. This study raises the question of why such patients show memory impairment in the light of preserved MTL. This is in line with previous suggestions that including young patients (<65) in cohort studies may have a confounding effect on results (Murray et al 2011).

Acknowledgments

This study was supported by AP-HM PHRC 2001/54 and France Alzheimer. Gabriel Besson received a grant from the foundation Santé, Sport and Développement Durable.

REFERENCES

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270–279.
- Apostolova, L. G., Mosconi, L., Thompson, P. M., Green, A. E., Hwang, K. S., Ramirez, A., ... de Leon, M. J. (2010). Subregional hippocampal atrophy predicts Alzheimer's dementia in the cognitively normal. *Neurobiology of Aging*, 31(7), 1077–1088. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.008
- Barbeau, E., Didic, M., Tramonì, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., ... Poncet, M. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, 62(8), 1317–1322.
- Barbeau, E. J., Ranjeva, J. P., Didic, M., Confort-Gouny, S., Felician, O., Soulier, E., ... Poncet, M. (2008). Profile of memory impairment and gray matter loss in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 46(4), 1009–1019. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.01
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239–259.
- Cohen, R. M., Szczepanik, J., McManus, M., Mirza, N., Putnam, K., Levy, J., & Sunderland, T. (2006). Hippocampal atrophy in the healthy is initially linear and independent of age. *Neurobiology of aging*, 27(10), 1385–1394.
- De Leon, M. J., DeSanti, S., Zinkowski, R., Mehta, P. D., Pratico, D., Segal, S., ... Li, J. (2004). MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 205–223.
- De Toledo-Morrell, L., Goncharova, I., Dickerson, B., Wilson, R. S., & Bennett, D. A. (2000). From healthy aging to early Alzheimer's disease: in vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911(1), 240–253.
- Delacourte, A., David, J. P., Sergeant, N., Buee, L., Wattez, A., Vermersch, P., ... Lebert, F. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(6), 1158–1158.
- Didic, M., Barbeau, E. J., Felician, O., Tramonì, E., Guedj, E., Poncet, M., & Ceccaldi, M.

- (2011). Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, 27(1), 11–22.
- Didic, M., Ranjeva, J.-P., Barbeau, E., Confort-Gouny, S., Fur, Y. L., Felician, O., ... Cozzone, P. (2010). Impaired visual recognition memory in amnesic mild cognitive impairment is associated with mesiotemporal metabolic changes on magnetic resonance spectroscopic imaging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(4), 1269–1279.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734–746.
- Duvernoy, H. M. (2005). *The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. Springer Verlag.
- Eritaia, J., Wood, S. J., Stuart, G. W., Bridle, N., Dudgeon, P., Maruff, P., ... Pantelis, C. (2000). An optimized method for estimating intracranial volume from magnetic resonance images. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(6), 973–977.
- Frisoni, G. B. (2005). Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(1), 112–114. doi:10.1136/jnnp.2003.029876
- Frisoni, G. B., Pievani, M., Testa, C., Sabbatoli, F., Bresciani, L., Bonetti, M., ... Thompson, P. M. (2007). The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain*, 130(3), 720–730. doi:10.1093/brain/awl377
- Ganguli, M., Rodriguez, E., Mulsant, B., Richards, S., Pandav, R., Bilt, J. V., ... DeKosky, S. T. (2004). Detection and management of cognitive impairment in primary care: The Steel Valley Seniors Survey. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(10), 1668–1675.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), 900–903.
- Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., ... Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*, 32(9), 632–7.
- Hua, X., Leow, A. D., Parikshak, N., Lee, S., Chiang, M.-C., Toga, A. W., ... Thompson, P. M. (2008). Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *Neuroimage*, 43(3), 458.
- Insausti, R., Juottonen, K., Soininen, H., Insausti, A. M., Partanen, K., Vainio, P., ... Pitkänen, A. (1998). MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and

- temporopolar cortices. *American Journal of Neuroradiology*, 19(4), 659–671.
- Ishii, K., Kawachi, T., Sasaki, H., Kono, A. K., Fukuda, T., Kojima, Y., & Mori, E. (2005). Voxel-based morphometric comparison between early-and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images. *American Journal of Neuroradiology*, 26(2), 333–340.
- Jack, C. R., Lowe, V. J., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Senjem, M. L., Knopman, D. S., ... Petersen, R. C. (2009). Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*, 132(5), 1355–1365.
- Karas, G., Scheltens, P., Rombouts, S., Schijndel, R., Klein, M., Jones, B., ... Barkhof, F. (2007). Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*, 49(12), 967–976. doi:10.1007/s00234-007-0269-2
- Koedam, E. L., Van der Flier, W. M., Barkhof, F., Koene, T., Scheltens, P., & Pijnenburg, Y. A. (2010). Clinical characteristics of patients with frontotemporal dementia with and without lobar atrophy on MRI. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 24(3), 242–247.
- Lehmann, M., Barnes, J., Ridgway, G. R., Wattam-Bell, J., Warrington, E. K., Fox, N. C., & Crutch, S. J. (2011). Basic Visual Function and Cortical Thickness Patterns in Posterior Cortical Atrophy. *Cerebral Cortex*, 21(9), 2122–2132. doi:10.1093/cercor/bhq287
- Luis, C. A., Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Barker, W. W., & Duara, R. (2003). Mild cognitive impairment Directions for future research. *Neurology*, 61(4), 438–444.
- Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *The Lancet Neurology*, 10(9), 785–796.
- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P., ... Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of Aging*, 25(3), 303–310. doi:10.1016/S0197-4580(03)00084-8
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 58(12), 1985.

- Pruessner, J. C., Li, L. M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D. L., Kabani, N., ... Evans, A. C. (2000). Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cerebral cortex*, 10(4), 433–442.
- Raz, N. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*, 15(11), 1676–1689.
doi:10.1093/cercor/bhi044
- Sá, F., Pinto, P., Cunha, C., Lemos, R., Letra, L., Simões, M., & Santana, I. (2012). Differences between Early and Late-Onset Alzheimer's Disease in Neuropsychological Tests. *Frontiers in Neurology*, 3. doi:10.3389/fneur.2012.00081
- Sarazin, M., Chauviré, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnehun, S., de Souza, L. C., ... Chupin, M. (2010). The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(1), 285–294.
- Shiino, A., Watanabe, T., Maeda, K., Kotani, E., Akiguchi, I., & Matsuda, M. (2006). Four subgroups of Alzheimer's disease based on patterns of atrophy using VBM and a unique pattern for early onset disease. *NeuroImage*, 33(1), 17–26.
doi:10.1016/j.neuroimage.2006.06.010
- Shiino, A., Watanabe, T., Kitagawa, T., Kotani, E., Takahashi, J., Morikawa, S., & Akiguchi, I. (2008). Different atrophic patterns in early- and late-onset Alzheimer's disease and evaluation of clinical utility of a method of regional z-score analysis using voxel-based morphometry. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 26(2), 175–186.
- Smits, L. L., Pijnenburg, Y. A., Koedam, E. L., van der Vlies, A. E., Reuling, I. E., Koene, T., ... van der Flier, W. M. (2012). Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *Journal of Alzheimer's Disease*, 30(1), 101–108.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, J. (1991). The cognitive neuroscience of human memory since HM. *Annual review of neuroscience*, 34, 259.
- Stoub, T. R., Bulgakova, M., Leurgans, S., Bennett, D. A., Fleischman, D., & Turner, D. A. (2005). MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: A longitudinal study. *Neurology*, 64(9), 1520–1524.
- van der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A., Fox, N. C., & Scheltens, P. (2011). Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ε4 allele. *The Lancet Neurology*, 10(3), 280–288.

- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). *L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage*.
- van Hoesen, G. W., Hyman, B. T., & Damasio, A. R. (1991). Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 1(1), 1–8.
- Wechsler, D. (2000). Manuel de l'Echelle d'Intelligence de Wechsler Pour Adultes (3e édition) [Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale]. *Paris, France: ECPA*.
- Yu, P., Dean, R. A., Hall, S. D., Qi, Y., Sethuraman, G., Willis, B. A., ... Schwarz, A. J. (2012). Enriching amnesic mild cognitive impairment populations for clinical trials: optimal combination of biomarkers to predict conversion to dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32(2), 373–385.
- Yuan, Y., Gu, Z. X., & Wei, W. S. (2009). Fluorodeoxyglucose–positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR Imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 30(2), 404–410.

Table 1

Demographical data: mean (SD). * $p < .05$, ** $p < .001$ between aMCIs and controls subgroups. ^a $p < .001$ between aMCIs subgroups. ^b $p < .001$ between controls subgroups. ^c $p < .05$ between younger subgroups. ^d $p < .001$ between older subgroups.

	aMCIs		Controls		Younger aMCIs		Older aMCIs		Younger controls		Older controls	
	<i>n</i>		<i>n</i>		<i>n</i>		<i>n</i>		<i>n</i>		<i>n</i>	
Demographical data												
Age-at-inclusion (in years)	40	69.82 (7.82)*	42	66.51 (7.52)	12	60.07 (4.55)	28	74.00 (4.49) ^a	18	59.25 (4.27)	24	71.96 (4.00) ^b
Number of women, <i>n</i> (%)	40	19 (47.5%)	42	23 (54.8%)	12	6 (50%)	28	13 (46.4%)	18	9 (50%)	24	14 (58.3%)
Level of education	40	11.15 (4.84)	42	12.46 (3.06)	12	11.17 (5.29)	28	11.15 (4.63)	18	12.44 (2.54)	24	12.48 (3.41)
Number of converters, <i>n</i> (%)	35	20 (57.1%)		<i>n/a</i>	10	3 (30%)	25	17 (68%)~		<i>n/a</i>		<i>n/a</i>
MMSE	40	27.23 (1.29)**	40	28.70 (1.10)	12	27.33 (1.37) ^c	28	27.18 (1.26) ^d	17	28.88 (0.96)	23	28.57 (1.17)

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE

Cette partie commence par présenter un bilan des méthodes développées et des résultats obtenus dans la thèse. Une discussion générale est alors proposée, suivie de l'exposition de différentes perspectives que ces travaux ont ouvertes.

Nouveaux outils méthodologiques

Bilan des résultats principaux

Discussion générale

Perspectives générales

1. Nouveaux outils méthodologiques pour l'étude de la mémoire de reconnaissance

1.1. La procédure SAB

Dans cette thèse, une nouvelle procédure a été développée : *la procédure SAB* (de l'anglais 'Speed and Accuracy Boosting', signifiant « augmentant la vitesse et la précision », *Article 1*). Cette sous-partie reprend les points clés de cette méthode.

Intérêt de la méthode :

Cette procédure permet de :

- contraindre les participants à utiliser leur stratégie la plus rapide,
- fournir une distribution continue des temps de réponses, en particulier autour du temps à partir duquel il est possible de répondre,
- calculer un TRmin, qui estimera alors le *réel* premier temps auquel la tâche peut être effectuée correctement.

Eléments clés du bon fonctionnement de la méthode :

- *Le paradigme Go/No-Go*, concentre la tâche des participants sur un seul processus. En effet, dans un paradigme de type Oui/Non par exemple, un processus permettant de choisir la réponse « Oui » (le processus d'intérêt) et un processus permettant la réponse « Non » (un autre processus) seront impliqués, engendrant nécessairement un coût supplémentaire pour la réponse (Bacon-Macé et al., 2007). Le paradigme Go/No-Go permet ainsi d'optimiser l'évaluation du processus d'intérêt.
- *Le temps-limite* ('Response deadline' en anglais), contraint les participants à répondre dans un temps très court, les entraînant à ne pas utiliser des processus non-nécessaires (comme de recollection, de vérification, etc. alors que des indices de reconnaissance ont déjà été obtenus). En effet, dans une tâche classique de reconnaissance de visages célèbres en Go/No-go, malgré des contraintes temporelles « classiques » (consignes de donner ses réponses les plus rapides possibles, et d'améliorer ses propres performances affichées au cours de l'expérience), les TRmin évalués étaient bien plus variables et lents, que dans une tâche comparable effectuée en SAB avec un temps-limite à 600 ms (Barragan-Jason et al., 2013).

- Le signal sonore, indique au moment de chaque réponse si la réponse était correcte ou non. Il permet ainsi :
 1. d'indiquer la latence du temps-limite, lors des réponses No-Go ;
 2. d'indiquer au participant que sa réponse a été bien prise en compte, par exemple dans le cas d'une réponse donnée trop tardivement, tandis qu'il avait reconnu avec certitude que le stimulus était une cible, l'incitant - en quelques essais - à répondre dans les temps (important notamment à l'entraînement, voir ci-dessous);
 3. de motiver tout le long de l'expérience le participant, sous forme de *punition/récompense* (les participants rapportaient ne pas apprécier le signal sonore indiquant la mauvaise réponse : ils souhaitaient tant que possible l'éviter ...);
 4. de fournir un retour temporel sur la réponse donnée (ainsi certains participants ont rapporté utiliser une stratégie de « minimiser le temps musical » qui séparait l'apparition visuelle du stimulus et le temps du signal sonore de leur réponse).
- Des pauses régulières, permettent au participant de se reposer et/ou de se reconcentrer, à la suite notamment d'une série d'erreur.
- L'entraînement, (un ou plusieurs blocs courts, dont les performances ne seront pas prises en compte dans les analyses) permet l'apprentissage de la contrainte par essai-erreur.

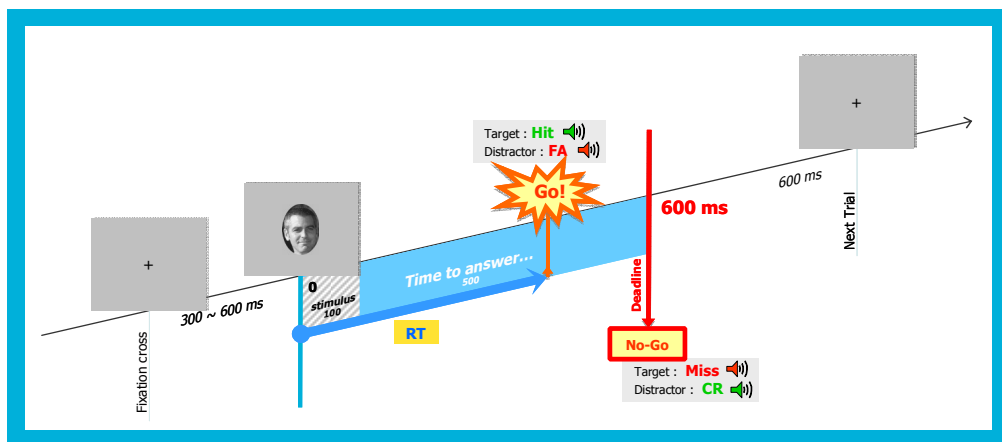


Figure 49. Illustration de la procédure SAB (voir texte) (D'après Article 1 – Besson et al., 2012a)

Types de questions susceptibles d'être posées à l'aide de cette méthode :

- i. Quel est le réel premier temps auquel la tâche peut être effectuée correctement ? Cette méthode permet en effet l'estimation du TRmin dans une tâche *optimisée* pour être effectuée sur la base de ces processus minimums (voir *Article 1 ; Article 2 ; Article 3*). Elle est en ce sens, une version améliorée de la méthode classique du calcul du TRmin dans un paradigme Go/no-go (ex : Rousselet et al., 2003). Il est à noter néanmoins que la méthode SAB sera d'autant plus utile que des processus non-nécessaires seront susceptibles d'être utilisés spontanément.
- ii. Une dissociation est-elle observable entre les performances obtenues dans une procédure SAB et celles obtenues dans un paradigme de type Go/no-go (ou Oui/Non, peu ou pas contraint en temps), lors de la manipulation d'un paramètre (ex : profondeur de l'encodage ou type de populations, ex : patients à risque de conversion vs. participants appariés sains) ? (voir *Article 4 – Besson et al., en préparation*). En contrastant ainsi les processus sur une base temporelle, la procédure SAB est comparable au paradigme RDP (voir « Le paradigme RDP », p. 151), pour ses versions dans lesquelles les participants doivent répondre avant un temps-limite indiqué par un signal sonore (versions pourtant les moins fréquentes : Ellis et al., 1990 ; Jacoby et al., 1998 ; Gardiner et al., 2005 ; Konstantinou & Gardiner, 2005). La procédure SAB s'en distingue toutefois par l'ajout d'un signal sonore au moment de la réponse, motivant le participant à être rapide et précis, et par l'analyse ensuite de la distribution des temps de réaction enregistrés.
- iii. Sur quels processus neuronaux reposent les processus strictement nécessaires à effectuer une tâche ? Un aspect, jusqu'ici peu abordé dans cette thèse, correspond à l'intérêt de la procédure SAB d'être menée conjointement à l'enregistrement de l'activité électrophysiologique cérébrale (voir « Perspectives générales », p. 289, pour une discussion des perspectives possibles).

D'autres types de questions peuvent bien sûr être posées, mais toutes reposeront sur l'intérêt essentiel de cette méthode : fournir un moyen comportemental d'étudier les processus strictement nécessaires à la réalisation d'une tâche.

La procédure SAB a déjà pu être utilisée avec succès pour l'étude de la mémoire de reconnaissance visuelle, dans quatre études publiées ou en préparation (*Article 1 ; Article 2 ;*

Article 3 ; Article 4). Cette méthode, prometteuse, s'ajoute ainsi à la large palette de paradigmes expérimentaux disponibles à ce jour pour évaluer les processus de la mémoire de reconnaissance (*Article de synthèse* – Besson et al., 2012b).

Enfin, cette méthode est probablement applicable en général à tout type de tâche cognitive pouvant impliquer des processus automatiques non-nécessaires, dès lors qu'elle peut être effectuée dans un paradigme Go/No-go. Aussi, on pourrait imaginer de revisiter de nombreux résultats expérimentaux de la psychologie cognitive à l'aide de cette approche/méthode (voir « Perspectives générales », p. 289). Cette procédure ouvre ainsi de nombreuses perspectives.

1.2. La procédure SAB-RK

La procédure SAB-RK est une seconde méthode qui a été développée dans cette thèse et qui correspond à une variante de la procédure SAB. Dans cette variante, une réponse go sur trois est combinée à la présentation d'un questionnaire RK, demandant au participant de rapporter le type d'expérience subjective qui a accompagné sa décision de répondre (voir *Article 1*, Exp 2 ; Figure 50).

Intérêt de la méthode :

Cette procédure permet de :

- capturer le type d'expérience subjective qui accompagne des réponses très précoces à une tâche ;
- fournir une distribution temporelle précise de latences auxquelles chaque type d'expérience subjective est susceptible de se produire (Figure 51) ;
- calculer un TRmin, qui estimera le temps le plus précoce auquel chaque type d'expérience subjective se sera produit dans la tâche.

Eléments clés du bon fonctionnement de la méthode :

- La procédure SAB, permet d'étudier les types d'expériences subjectives qui accompagnent les réponses les plus précoces possibles pour la tâche étudiée,
- Le questionnaire, permet d'interroger finement le type d'expérience subjective qui a déclenché la réponse. Lors de l'élaboration de ce questionnaire, un compromis important est à faire. En effet, un nombre limité de choix de réponses est à préférer, afin de cibler les catégories d'intérêt et de maximiser le nombre de réponses qu'il y

aura dans ces catégories, mais trop peu de choix réduirait la richesse subjective et pourrait mener à des catégories contenant des types d'expériences subjectives très divers. En particulier, dans le cas de l'étude de la mémoire de reconnaissance visuelle, nous avons ici adapté le questionnaire RK classique au contexte des réponses rapides, créant le *questionnaire RK modifié*. Si le questionnaire classique comporte seulement trois (« R », « K », et « G »), voire deux (« R » et « K ») choix, le questionnaire RK modifié en comprend six (Figure 50). De façon novatrice, nous avons pu proposer dans ce nouveau questionnaire deux types de recollection consciente et deux types de sentiment de familiarité. De plus, le contexte des réponses rapides nous a aussi contraint à distinguer une dernière catégorie : les fausses alarmes.

- La suppression du signal sonore lors de la présentation du questionnaire, permet de ne pas donner d'indice sur la validité de la réponse donnée et ainsi d'évaluer la distribution des types d'expériences survenant séparant les bonnes des mauvaises réponses (Figure 51A).
- Une présentation du questionnaire une réponse Go sur trois, permet au participant de rester en condition de procédure SAB « classique ». En effet, lui demander de répondre au questionnaire à chaque réponse l'empêcherait d'entendre le signal sonore, et le mettrait dans un autre type de condition que celle de la procédure SAB.

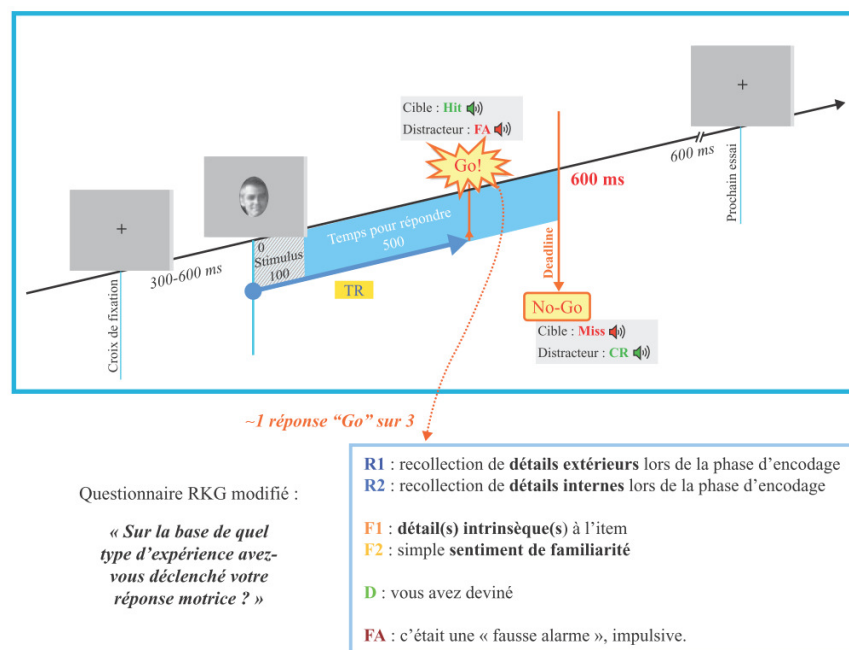


Figure 50. Illustration du paradigme SAB-RK (phase de reconnaissance) (Extrait et modifié de Article de synthèse – Besson et al., 2012b, d'après Article 1 – Besson et al., 2012a).

Types de questions susceptibles d'être posées à l'aide de cette méthode :

- i. Quel type d'expérience subjective est susceptible de se produire la première ? Cette méthode permet en effet l'estimation du TRmin dans une tâche optimisée pour être effectuée sur la base de ces processus minimums (voir *Article 1*, Exp 2).
- ii. Quel corrélat neuronal distingue les différents types d'expériences subjectives étudiées ? La procédure SAB-RK menée conjointement à l'enregistrement de l'activité électrophysiologique cérébrale représente une opportunité unique pour l'étude des corrélats neuronaux des différents types d'expériences subjectives accompagnant les premières réponses d'une tâche cognitive (voir « Perspectives générales », p. 289, pour une discussion des perspectives possibles).

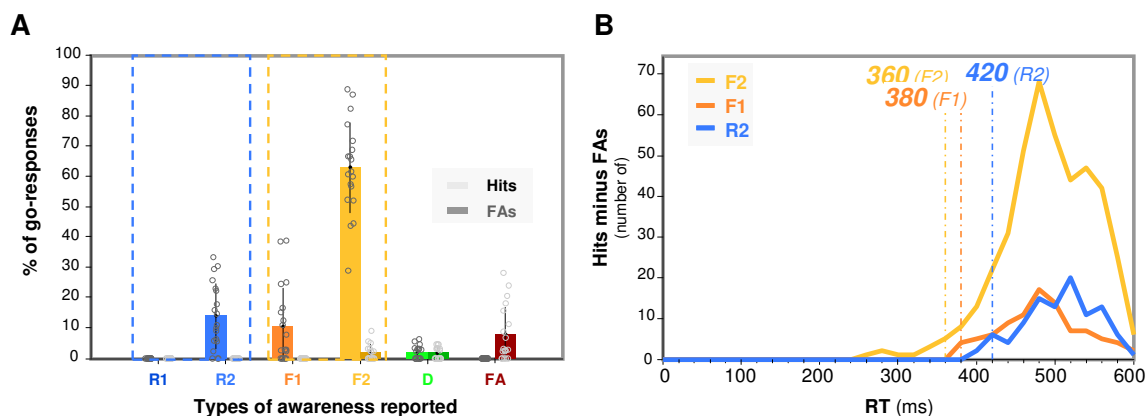


Figure 51. Résultat obtenu avec le paradigme SAB-RK dans une tâche de reconnaissance d'objets visuels (Extrait et modifié de Article 1 – Besson et al., 2012a). (A) Histogrammes de proportions des types d'expériences subjectives rapportées à travers les participants pour les bonnes réponses go ('Hits') et les mauvaises réponses go ('FAs') (B) Distribution des TR pour les types d'expériences subjectives des réponses de type F1 (« détail intrinsèque à l'item »), F2 (« simple sentiment de familiarité ») et R2 (« recollection de détails internes de la phase d'encodage »).

La procédure SAB-RK a aussi pu être utilisée avec succès pour l'étude de la mémoire de reconnaissance visuelle, dans une première étude préliminaire (*Article 1*, Exp 2). Cette méthode à son tour, s'ajoute aussi à la large palette de paradigmes expérimentaux disponibles à ce jour pour évaluer les processus de la mémoire de reconnaissance (*Article de synthèse – Besson et al., 2012b*). Enfin, Elle ouvre aussi à de nombreuses perspectives (voir « Perspectives générales », p. 289).

2. Les résultats principaux de la thèse

Sur les processus de la mémoire de reconnaissance :

- La mémoire de reconnaissance visuelle montre :
 - une limite incompressible aux alentours de 370 ms pour donner sa réponse,
 - quelque soit le type de stimuli visuels (visages célèbres – appris il y a longtemps, objets communs – facilement dénommables et appris au début de l'expérience, ou images abstraites – difficilement verbalisables, aussi apprises au début de l'expérience).
- La reconnaissance qu'un visage est humain (premières réponses à ~240 ms) est plus rapide que la reconnaissance qu'un visage est celui que l'on cherche (premières réponses à ~260 ms), elle-même bien plus rapide que la reconnaissance qu'un visage est familier (premières réponses à ~380 ms).
- Lorsque les visages sont inversés, ces tâches sont à peine affectées dans le cas de la détection d'un visage humain, assez affectées dans le cas de la détection d'un visage cible, très affectées dans le cas de la détection de la familiarité pour un visage.
- La familiarité contribuerait à la mémoire de reconnaissance visuelle avant la recollection :
 - jusqu'à 420 ms, les réponses rapportées pouvaient être accompagnées par un sentiment de familiarité seulement
 - à partir de 420 ms, les réponses commençaient (déjà) à être accompagnées de recollection consciente
- Une dissociation a pu être observée entre la mémoire de reconnaissance visuelle rapide évaluée en SAB, et la mémoire de reconnaissance visuelle évaluée dans une tâche classique, sans contrainte temporelle.

Sur la nature des premières modifications cognitives de la maladie d'Alzheimer :

- Les patients aMCIs (connus pour être à risque de conversion) :
 - ont présenté une atteinte en recollection et en familiarité
 - ont montré une préservation inattendue de leur mémoire de reconnaissance rapide, évaluée en SAB (temps-limite à 700 ms).
 - ont montré un profil différent en fonction de l'âge (plus ou moins de 65 ans). Contrairement aux patients de plus de 65 ans, les patients de moins de 65 ans présentent un profil atypique de la maladie d'Alzheimer, avec notamment une préservation des structures sous-hippocampiques et hippocampiques accompagnée d'une légère atteinte dans une tâche d'empan mnésique de chiffres.

3. Discussion générale

Le traitement visuel de l'objet est classiquement présenté comme impliquant plusieurs niveaux de traitement (voir Figure 52). Dans des travaux précédents, il a pu être montré que ces différents niveaux correspondent à différentes étapes de traitement de l'objet. En effet, détecter un animal était plus rapide que catégoriser un animal comme un chat, et plus rapide encore que de catégoriser un animal comme un 'Felis silvestris' (Macé et al., 2009). Dans ma thèse, je me suis intéressé au niveau suivant : le niveau de l'item unique sur lequel repose la mémoire reconnaissance visuelle.



Figure 52. L'image d'un objet peut être traitée à plusieurs niveaux différents. Au niveau superordonné, le plus général, l'« objet » de l'image présentée à gauche sera traité comme un animal. Au niveau basique, il sera traité comme un chat, et au niveau subordonné comme un 'felis silvestris'. Pour pouvoir traiter cet « objet » en tant que 'Bob', il faut pouvoir le traiter au niveau de l'item unique.

3.1. La vitesse de la mémoire de reconnaissance visuelle

Une limite incompressible de la mémoire de reconnaissance visuelle à 360-390 ms

La SAB a permis de démontrer l'existence d'une limite incompressible de 360-390 ms à la rapidité de la mémoire de reconnaissance visuelle. Cette vitesse est en accord avec des données préliminaires précédentes. Nous avons ainsi vu dans notre introduction que le paradigme SAT a permis de mettre en évidence que la reconnaissance d'items verbaux s'amorce aux alentours de ~350-600 ms après l'apparition du stimulus (vitesse mesurée par l'intermédiaire du x-intercept). Les études utilisant le paradigme RDP ont confirmé que la reconnaissance d'items verbaux, mais aussi visuels, était possible dans des temps précoces (inférieurs à 1 seconde), certaines études allant même jusqu'à pousser les participants à répondre 600 ms avant un temps limite (Ellis et al., 1990 ; avec seulement 10% d'erreurs dans

une tâche de détection de visage). Certaines études, en reconnaissance des visages célèbres montraient aussi par exemple, des temps de réaction moyens très courts (ex : Anaki et al., 2007 ; avec un TR moyen de 411 ms dans une tâche oui/non de reconnaissance de visages célèbres). Enfin, récemment, en introduisant l'évaluation du temps de réaction minimum dans un paradigme Go/No-Go dans une tâche de reconnaissance de visages familiers, il a été rapporté des temps minimum autour de 467 ms (allant de 390 à 570 ms à travers les participants, Barragan-Jason et al., 2012) et de 380 ms et 440 ms à travers l'ensemble des essais (Ramon et al., 2011 ; Barragan-Jason et al., 2012).

Dans cette thèse, nous avons démontré pour la première fois une limite incompressible à laquelle la mémoire de reconnaissance visuelle est déjà possible. Cette limite de 360-390 ms, qui apparaît donc en accord avec les études précédentes, a été révélée ici au travers de quatre études indépendantes à l'aide de la procédure SAB. De façon intéressante, sa robustesse a pu être testée de différentes façons. En décroissant progressivement le temps-limite autorisé pour répondre de 600 à 500 puis à 400 ms, nous avons pu montrer par exemple que les performances des participants étaient encore possibles à 500 ms, mais s'effondraient à 400 ms, alors même que les TRmin (tant que la tâche était réussie et qu'ils pouvaient être calculés) restaient autour de 360-390 ms (*Article 1*). Le calcul du TRmin reposant sur une méthode statistique, une possibilité était que la valeur de 360-390 ms obtenue soit en fait dépendante de la puissance statistique à disposition. En étudiant la performance de 101 participants dans une tâche de reconnaissance des visages en SAB, nous avons pourtant pu observer des valeurs de TRmin à travers tous les participants, comme à travers tous les essais, autour de ces mêmes valeurs exactement (*Article 2*). Dans cette étude, les performances de 31 autres participants à la même tâche de reconnaissance mais effectuée en Go/No-Go, ont aussi été étudiées et montraient une distribution particulièrement variable des TRmin (rarement avant 420 ms) malgré des contraintes temporelles « classiques » mais fortes (consigne de répondre le plus rapidement possible et d'améliorer ses performances de vitesse et de précision, régulièrement affichées durant l'expérience). La comparaison de cette distribution des TRmin avec celle obtenue chez les 101 participants en SAB, a permis de montrer que la SAB compressait la variabilité des TRmin (démontrant ainsi que la SAB contraignait bien les participants à utiliser une stratégie plus rapide). Mais il est aussi intéressant de constater que cette distribution compressée est apparue, une fois encore, limitée par cette valeur de 360-390 ms (*Article 2*, Figure 2D). Enfin, au total, à travers quatre études, 192 participants différents,

pour différents types de stimuli et différents temps-limites, la limite de 360-390 ms a pu être observée, confortant fortement sa robustesse.

D'autres variations pourront néanmoins être employées afin de tester plus encore cette limite. En effet, dans la version de la SAB utilisée jusqu'ici, le stimulus était présenté pour un temps relativement court de 100 ms. Ce temps de présentation, qui était originellement utilisé pour éviter une exploration oculaire (Thorpe et al., 1996), limite le temps de 'visual uptake' (temps d'exposition de l'information visuelle à la rétine). Laisser plus de temps de 'visual uptake' aux participants permettrait-il à la mémoire de reconnaissance visuelle d'optimiser son temps de traitement minimal de reconnaissance ? En effet, dans un paradigme en choix-forcé de détection sur la base de la première saccade oculaire, laisser les images plus longtemps optimisait les distributions de temps de réaction saccadiques (Crouzet et al., 2010). Une autre manière d'optimiser les TR pourrait aussi consister à laisser les participants déclencher eux-mêmes l'essai suivant. En effet, dans cette version de la SAB, lors de la phase de reconnaissance, les essais sont présentés automatiquement les uns à la suite des autres et une série d'erreurs peut déconcentrer et entraîner plus d'erreurs encore. Laisser au participant la possibilité de déclencher lui-même l'essai suivant permettrait de s'assurer qu'il est prêt et concentré pour chaque essai. Ce changement mériterait toutefois d'être testé, car d'un autre côté, le participant pourrait alors ne plus bénéficier de l'effet de motivation induit par le rythme de la survenue des essais. Enfin, l'objet de cette thèse portait sur la mémoire de reconnaissance visuelle, mais il serait évidemment intéressant d'étendre ce résultat, comme à la vitesse la plus rapide de la mémoire de reconnaissance verbale, par exemple. Est-elle plus lente ou plus rapide ou identique à celle de la mémoire de reconnaissance visuelle ?

Implications de cette limite incompressible à 360-390 ms

Le fait qu'une telle limite soit observée impose des contraintes quant aux mécanismes des traitements sous-jacents à la mémoire de reconnaissance visuelle. En particulier, cela suggère qu'un certain nombre (ou une certaine quantité) de traitements est préalablement nécessaire pour pouvoir faire la tâche. De plus, le fait que cette limite soit identique pour trois types de stimuli visuels (des visages célèbres – appris longtemps avant, des objets communs – facilement dénommables et appris au début de l'expérience, et des images abstraites – difficilement verbalisables et aussi appris au début de l'expérience), suggère que cette limite caractérise plus la nature du processus étudié (reconnaître avoir déjà vu un stimulus) que le matériel qu'il traite (cette question reste tout de même en suspens dans le cas de matériel

verbal). Mais, seule, prise hors contexte, cette valeur représente peu d'intérêt. En effet, c'est comparée à d'autres temps comparables que cette valeur est vraiment intéressante.

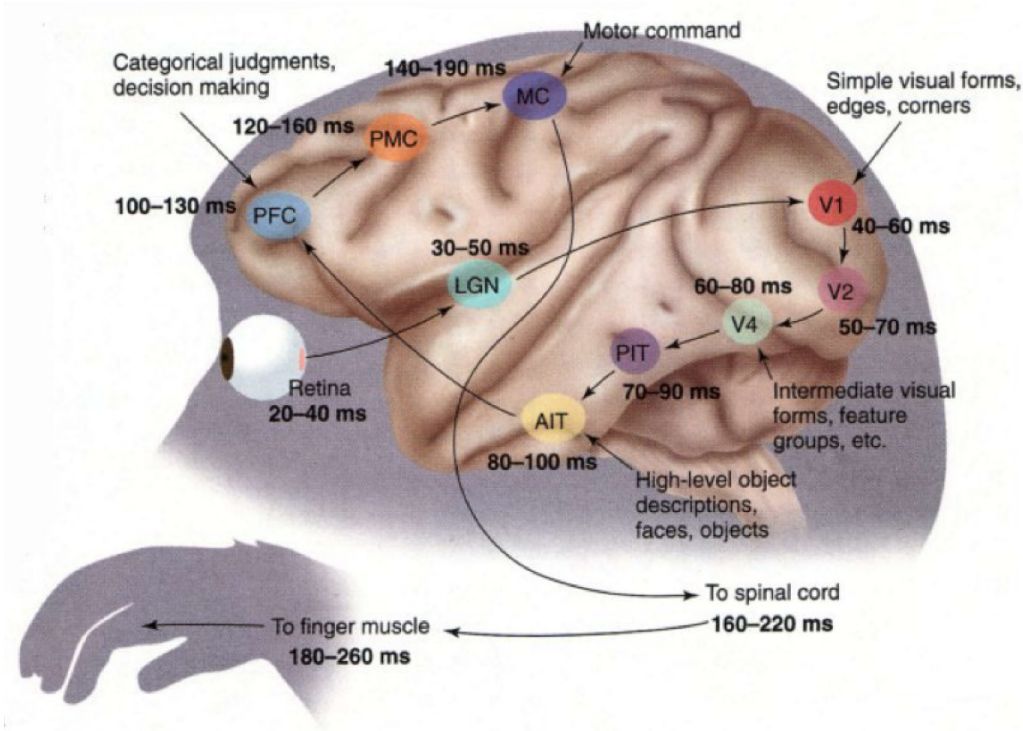


Figure 53. Illustration schématique de la propagation feedforward de l'information visuelle dans le cerveau du singe, dans une tâche de catégorisation visuelle (Extrait Thorpe & Fabre-Thorpe, 2011).

Remarquant que l'expression « reconnaissance visuelle » recouvrait plusieurs sens, nous avons ainsi comparé la mémoire de reconnaissance visuelle (reconnaissance visuelle de type bottom-up) à la reconnaissance visuelle de type top-down (Article 3). Effectuée en SAB, la tâche de reconnaissance bottom-up (visages célèbres à reconnaître parmi des visages inconnus) s'est révélée être plus lente d'au moins 100 ms que la reconnaissance top-down (photos différentes d'une célébrité à reconnaître parmi des visages d'inconnus appariés), elle-même plus lente d'environ 20 ms que la détection de visages humains (visages humains à reconnaître parmi des visages animaux). Cette différence souligne pour la première fois le coût cognitif de la mémoire de reconnaissance visuelle par rapport à celui de la reconnaissance d'un visage spécifique. En effet, si les temps de 360-390 ms ou de 100 ms de différences peuvent paraître particulièrement courts d'un point de vue comportemental, ces

temps (très robustes, voir par exemple *Article 3, Figure 2*) sont particulièrement longs d'un point de vue neuronal.

Il a été suggéré que le temps de transmission synaptique d'un neurone à un autre est, pour le type de connexion vers l'avant ('feedforward') (mais aussi vers l'arrière, 'feedback'), d'environ 10 ms (ex : Bullier, 2001). Une différence de 100 ms entre les temps de réaction minimum de deux types de tâches suggère donc la nécessité d'une dizaine d'étapes de traitement neuronal supplémentaire pour la tâche la plus lente. Un traitement aussi complexe que la détection d'un visage (quelque soit son identité, sa position, son contraste, son occlusion, etc.) ne nécessite pas plus de ~80 ms (ex : Crouzet et al., 2010). La nécessité de 100 ms de traitement neuronal supplémentaire démontre dès lors le coût cognitif que représente la reconnaissance d'un stimulus pour lequel le système n'avait aucune attente spécifique.

Qu'est-ce qu'un tel coût est susceptible de nous apprendre sur la mémoire de reconnaissance visuelle ? Les études du traitement visuel de l'objet ont suggéré un modèle feedforward du traitement de l'information, le long de la voie visuelle ventrale (DiCarlo et al., 2012). A chaque étape, l'information visuelle entrante (initialement dépourvue de « sens » bien sûr) est traitée à un niveau d'invariance et d'abstraction supérieur, au fur et à mesure de sa progression dans la hiérarchie de cette voie (Felleman & Van Essen, 1991). Le modèle feedforward propose que les réponses les plus rapides dans une tâche comme celle de la catégorisation d'un objet puissent ne reposer que sur la première vague de propagation de l'information visuelle à travers cette voie (VanRullen, 2008). Les premières latences neuronales dans le cortex visuel primaire sont en effet observées aux alentours de ~60 ms, et la détection d'un visage pourrait ainsi reposer sur des aires très postérieures comme V4, celle d'objets plus complexes pouvant atteindre des aires comme celles du gyrus fusiforme (voir *Figure 53*). Un tel traitement feedforward est donc capable de déclencher des réponses motrices précédant de plus de 100 ms celles de la mémoire de reconnaissance visuelle. Qu'en est-il de l'application d'un tel modèle pour la mémoire de reconnaissance visuelle ? Le cortex périrhinal, connu pour être impliqué de façon critique dans la mémoire de reconnaissance visuelle (voir la Partie 1) reçoit des connexions directes du cortex fusiforme (Suzuki & Amaral, 1994b). Il apparaît donc impossible que le simple modèle feedforward ne rende compte du coût additionnel de 100 ms nécessaire à la mémoire de reconnaissance visuelle. Ce temps additionnel suggère donc l'implication de boucles neuronales supplémentaires à différents niveaux et/ou l'implication d'autres aires hors de la voie visuelle ventrale.

Pourquoi un tel coût est-il alors nécessaire, s'il ne correspond pas simplement à la nécessité d'atteindre une étape supplémentaire d'abstraction ? Quel type de mécanisme sous-jacent nécessite un tel traitement neuronal ? Plusieurs aspects distinguent la mémoire de reconnaissance visuelle et la catégorisation visuelle, et pourraient expliquer un tel coût cognitif. Un premier élément pourrait être que l'*absence d'attente perceptuelle spécifique* dans le traitement d'une tâche de mémoire de reconnaissance visuelle impose au traitement perceptuel d'être complet et donc plus long. En effet, lors de la tâche de détection d'un visage, ou d'une catégorie visuelle, des préactivations peuvent être effectuées afin de préparer de façon optimale le système à pouvoir par exemple se baser sur la détection de traits diagnostics de la catégorie cible. Dans ce cas, il est fort probable que la demande d'intégration de l'information visuelle soit bien plus faible, impliquant donc un temps de traitement moins long, que celle dans le cas d'absence d'attente perceptuelle, comme dans la mémoire de reconnaissance visuelle (Maurer et al., 2002). De plus, avant de pouvoir reconnaître qu'un stimulus est familier, le stimulus doit aussi être *intégré comme un item unique*. En effet, reconnaître par exemple un visage sur la base unique d'un de ses traits (ex : des sourcils en pointe), ne peut pas être très robuste car déclencherait trop facilement de fausses alarmes (ex : détection de tous les visages inconnus montrant les mêmes sourcils qu'un ami, mais pourtant pas la même forme du visage, pas le même nez, la même bouche, etc.). Il est donc nécessaire de considérer le stimulus dans tous ces détails, mais comme une entité propre (c'est-à-dire au niveau de l'item unique) avant de pouvoir reconnaître l'avoir déjà rencontré, étape représentant nécessairement un coût temporel. Un dernier aspect qui différencie la mémoire de reconnaissance visuelle de la catégorisation visuelle est que cette tâche implique *un nouvel accès à la mémoire* pour chaque item traité. En effet, dans le cas d'une catégorisation visuelle, un accès en mémoire est nécessaire au premier essai pour récupérer la catégorie cible, mais aucun accès en mémoire n'est nécessaire durant la tâche. Dans la mémoire de reconnaissance visuelle au contraire, le traitement de chaque item implique potentiellement un accès en mémoire (que celui-ci soit automatique ou contrôlé).

3.2. La vitesse de la familiarité et de la recollection

Le sentiment de familiarité est rapportable avant la recollection consciente

Le paradigme SAB-RK a permis de montrer que la mémoire de reconnaissance visuelle était accompagnée d'un sentiment de familiarité dès les premières réponses (~360 ms). De plus, ce

n'est qu'à partir de ~420 ms que les réponses étaient accompagnées d'une recollection consciente, la grande majorité des réponses restant toutefois accompagnées de familiarité (73% accompagnées de réponse F1 ou F2 ; 14% seulement accompagnées de recollection, *Article 1*, Exp 2). Ce résultat suggère donc directement que la familiarité est accessible avant la recollection.

Cette idée existe dans la littérature depuis la distinction des processus de familiarité et recollection (Juola et al., 1971 ; Brown & Aggleton, 2001 ; voir Partie 1). Cependant, parmi les données expérimentales aucun résultat n'a jusqu'ici été clair à ce propos. Par exemple, l'utilisation du paradigme SAT a montré que la reconnaissance de paires de mots semble s'amorcer aux alentours de ~460-650 ms après l'apparition du stimulus (vitesse mesurée par l'intermédiaire du x-intercept), soit ~80-110 ms après le début théorique de la reconnaissance de simple mot dans le même paradigme (voir ci-dessus). Mais, ni la reconnaissance de mots, ni la reconnaissance de paires de mots n'implique strictement l'un ou l'autre des processus de mémoire de reconnaissance (cf. par exemple l'effet d'unitization pour les paires). En estimant la familiarité et recollection dans un même paradigme PDP, Yonelinas & Jacoby (1998) ont alors montré que la familiarité contribuait plus tôt que la recollection, mais pour des pics de contribution plutôt tardifs (700 ms pour la familiarité, 900 ms pour la recollection). Pourtant dans cette expérience, dès les premiers temps mesurés (entre 0 et 600 ms) la familiarité et la recollection contribuaient déjà à la mémoire de reconnaissance. Le paradigme RDP, basé sur l'hypothèse que la recollection, plus lente, ne serait pas capturée avec des temps-limite courts, a finalement lui aussi abouti à l'observation d'une contribution de la recollection même pour ces temps-limite courts (Gardiner et al., 2005 ; Konstantinou & Gardiner, 2005). Le paradigme RK utilisé en mesurant les temps de réaction a lui aussi échoué à montrer un tel effet. En effet, les réponses de type K, nécessitant des participants de vérifier dans un premier temps qu'ils ne faisaient pas de recollection, étaient observées par définition après les réponses de type R (ex : Wheeler et al., 2004).

Le paradigme SAB-RK a permis d'apporter une solution à ce dernier résultat, en demandant au participant de répondre dès qu'il pouvait (en SAB) et alors de rapporter sur la base de quel type d'expérience subjective, il avait basé sa réponse. D'une part la SAB contraignait le participant à ne pas attendre une éventuelle recollection (ou un autre processus non-nécessaire), d'autre part le questionnaire s'adressait, de façon originale, au type d'expérience subjective que le participant avait eu *pour* donner sa réponse motrice. De cette façon, des

distributions très précoces des types d'expériences subjectives possibles lors d'une tâche de mémoire de reconnaissance visuelle ont pu être obtenus.

Les données pour l'instant rapportées à l'aide de ce paradigme (*Article 1*, Exp 2) restent toutefois préliminaires. En effet, si la méthodologie est prometteuse, deux questions importantes restent à éclaircir. La première concerne, la possibilité d'inférer au cas général le fait que les réponses rapportées être basées sur la familiarité débutent plus tôt que celles rapportées être basées sur de la recollection. En effet, il est légitime de se demander si les distributions des réponses de type R commencent plus tard simplement parce qu'il y a moins de réponses au total. Si les données n'apparaissent pas directement aller dans ce sens, afin de définitivement montrer que familiarité est disponible plus tôt que la recollection, il est primordial d'acquérir plus de données avec ce paradigme. La seconde question concerne la fiabilité du rapport des types d'expérience se déroulant dans des temps aussi précoces dans le traitement du stimulus. En effet, l'expérience subjective est certainement en cours d'élaboration au moment de la réponse contrainte. Supposer qu'un tel rapport est parfaitement fiable, présuppose une capacité introspective particulièrement fine, notamment concernant la capacité de retrouver un point précis dans le film « remémoré » de sa propre expérience subjective. Les participants arrivaient naturellement à faire la tâche (après quelques essais d'entraînement bien expliqués), mais il demeure possible que l'expérience rapportée soit en fait, une reconstruction a posteriori ne correspondant pas réellement à celle qui a été vécue. Ainsi, il n'est même pas certain qu'une expérience subjective de la reconnaissance a réellement lieu au moment des réponses les plus rapides. Ces questions sont passionnantes et ce paradigme original est susceptible d'inspirer de futurs travaux expérimentaux prometteurs pour les investiguer. En tout cas, le paradigme SAB-RK apparaît tout à fait adapté pour révéler des dissociations temporelles de type d'expérience subjective, sous réserve d'acquérir le nombre suffisant de données.

Pourquoi dit-on que la familiarité est plus rapide que la recollection ?

Avant le paradigme SAB-RK, les tâches expérimentales n'avaient donc pas réellement démontré que la familiarité était plus rapide que la recollection. Pourquoi une telle idée a-t-elle alors subsisté ? Deux raisons pourraient expliquer cela. La première pourrait être notre propre expérience, ou plus précisément, l'existence du phénomène du boucher dans le bus (voir introduction générale par exemple). Ce phénomène témoigne en effet clairement de l'existence d'une dissociation temporelle entre familiarité et recollection : la familiarité peut

se produire seule, avant une recollection subséquente ou non. A l'inverse, il nous paraît impossible de pouvoir vivre l'expérience dans l'autre sens, c'est-à-dire expérimenter la recollection de détails divers à la vue d'un item, suivie, plus tard d'un sentiment de familiarité pour cet item. La première raison tient en fait plutôt à la nature que l'on confère aux processus de familiarité et de recollection. Le premier est le processus automatique qui se déroule d'emblée à la présentation d'un item (afin de l'inscrire dans la perspective de son passé) et est donc rapide. Le second implique un rappel en mémoire donc est plus contrôlé et coûteux, et est donc plus lent. Mais si ces considérations sont évidentes, quelles données en témoignent dès les premières manifestations de ces processus ?

La seconde et vraie raison justifiant cette idée correspond certainement aux données d'électrophysiologie, plus claires à ce propos. En effet, les données de neurones unitaires chez le singe, d'enregistrements intracérébraux chez le patient implanté et d'enregistrements de l'activité cérébrale à la surface du scalp sont convergentes pour suggérer que la familiarité se produirait avant la recollection. Ainsi, chez le singe, d'abord, lors de la répétition de stimulus, des patterns d'activité neuronale tout à fait différents sont observés dans le cortex périrhinal et dans l'hippocampe (Brown et al., 2010). Les premiers signes de modifications ('repetition suppression') apparaissent dans le cortex périrhinal dès 75 ms (Xiang & Brown, 1998). Lors de tâches de mémoire de reconnaissance, les données intracérébrales enregistrées chez l'homme montrent des latences différenciant les bonnes réponses ('Hits') des rejets corrects ('CR') aux alentours de 240-260 ms dans le cortex périrhinal et de 320-360 ms dans l'hippocampe, révélant ainsi une différence de 80-100 ms (Trautner et al., 2004; Barbeau et al., 2008 ; Mormann et al., 2008). Néanmoins, pour ces modalités d'électrophysiologie, plus de travaux sont nécessaires, car ces études n'étudiaient pas spécifiquement la familiarité et la recollection (voir cependant Staresina et al., 2012), et il n'est donc pas clair si ces corrélats neuronaux correspondent respectivement à ceux de la familiarité et de la recollection. La dernière lignée de données d'électrophysiologie est celle de l'étude en EEG de surface de la familiarité et de la recollection. Dans ces études très nombreuses, deux principales composantes en potentiels évoqués ont été mises en évidence : une composante positive pariétale relativement tardive vers 500-800 ms post-stimulus, la LPC-600 (pour 'Late positive component') associée à la recollection ; et une composante frontal-médiane vers 300-500 ms post-stimulus, la FN-400 (pour 'Frontal negativity') associée à la familiarité (Rugg & Curran, 2003). Notons aussi une troisième composante plus précoce, observée sur les électrodes occipito-temporales, qui a aussi montré des effets dans des tâches de mémoire de

reconnaissance : la N250 (avec une latence de pic assez variable : 270-330 ms dans Zheng et al., 2012 ; 230-400 ms dans Gosling & Eimer, 2011 ; 240-300 ms dans Jemel et al., 2009).

De façon intéressante, il a été suggéré que le temps nécessaire pour prendre une décision et à produire une réponse motrice soit de ~100-130 ms (Kalaska & Crammond, 1992 ; VanRullen & Thorpe, 2001a). Considérant la limite à 360-390 ms observée pour la mémoire de reconnaissance visuelle, l'activité cérébrale responsable de ces premières réponses rapides devrait ainsi se produire aux alentours de ~260 ms. Une telle latence suggère d'emblée que les composantes LPC-600 et FN-400 ne sont pas les corrélats essentiels de la mémoire de reconnaissance visuelle rapide. En revanche, ces latences sont compatibles avec la composante N250 observée en EEG de surface, ou aux latences à 240-260 ms observées dans le cortex périrhinal. Appliquer le même raisonnement aux réponses à ~420 ms (premières réponses accompagnées de recollection, *Article 1, Exp 2*) suggère que les deux composantes LPC-600 et FN-400 n'en soient pas les corrélats. En revanche, les premières latences spécifiques au traitement des visages célèbres observées dans l'hippocampe à 320 ms sont plus compatibles. Précisons cependant que les corrélats phénoménologiques de ces ondes cérébrales restent encore largement inconnus. Dans la perspective de leur étude, la SAB se présente comme un outil parfaitement adéquat (voir « Perspectives générales », p. 289).

3.3. Une dissociation intéressante au sein des patients à risque de conversion vers une démence de type Alzheimer

Une dissociation (temporelle) au sein de la familiarité ?

L'évaluation de la performance à la SAB, en familiarité et en recollection visuelle (estimées dans un paradigme ROC) de patients à risque de conversion vers une démence de type Alzheimer a révélé une atteinte de la recollection et de la familiarité, alors même qu'ils montraient une totale préservation de leur performance à la SAB (*Article 4*). Ce résultat surprenant est pourtant apparu de façon très robuste (voir par exemple *Article 4, Figure 2 et 4*). L'atteinte de la familiarité observée ici chez les patients à risque est cohérente avec une atteinte de la familiarité chez ces patients observée en général dans la littérature (bien que ce soit discuté, voir *Article 4*). En revanche, jusqu'ici aucune étude, à notre connaissance, n'a évalué la mémoire de reconnaissance rapide de ces patients et ces données rapportant une préservation des patients à la SAB sont donc entièrement nouvelles.

Comment donc expliquer une telle dissociation entre la mémoire de reconnaissance rapide et la familiarité estimée classiquement ? Une première possibilité pourrait être que les réponses rapides enregistrées en SAB reposent sur une mémoire implicite, basée sur la fluence perceptuelle et/ou conceptuelle du traitement des items. En effet, il a été rapporté que ce type de mémoire est préservé dans la maladie d'Alzheimer (Bastin et al., 2012). Pourtant, les résultats obtenus à l'aide du paradigme SAB-RK (voir plus haut) montrent clairement que les participants sont capables de rapporter le type d'expérience subjective sur laquelle est basée leur réponse en SAB, suggérant que la performance en SAB repose sur la mémoire déclarative.

La SAB ne permettait pas d'estimer la contribution de la familiarité et de la recollection. Néanmoins, les données préliminaires de la SAB-RK ont permis de montrer précisément que, si certaines réponses peuvent être basées sur de la recollection avant 600 ms, la SAB privilégie au total des réponses basées sur la familiarité. Ainsi, les résultats obtenus chez ces patients à risque de conversion suggèrent que leur familiarité est préservée, au moins jusqu'à 700 ms, mais est affectée lorsqu'elle est estimée à partir de réponses de confiance données sans contraintes temporelles. Deux composantes de la familiarité semblent ainsi se dissocier : une composante automatique et une composante plus lente.

De façon très intéressante, cette étude est ainsi à la fois informative sur la nature des troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer en montrant une dissociation chez ces patients, et en même temps révélatrice que la maladie d'Alzheimer à son début constitue un modèle lésionnel pour l'étude des sources de la familiarité.

Comment expliquer cette dissociation au sein de la familiarité ?

Il n'existe pas à ce jour, à notre connaissance, de modèle qui prenne en compte directement ces résultats. De façon générale, la plupart des modèles ne prennent pas en compte la dimension temporelle des processus. Un modèle temporel classique et incontournable de la distribution des temps de réaction existe toutefois : le modèle de décision de *la marche aléatoire* (ou modèle de diffusion, Ratcliff, 1976). Son principe repose sur l'idée qu'un processus de décision « doit se comporter comme un statisticien qui collecte de multiples échantillons avant d'atteindre une conclusion ferme. » (Dehaene, 2005). Plus formellement, le processus accumule des informations et parviendra à sa décision lorsque cette accumulation d'évidences dépassera un certain seuil. (Ce modèle décrit notamment très bien les courbes de distribution des temps de réaction en général.) Ce que souligne ce modèle est que pour

prendre une décision un tel processus collecte des informations d'une part, et les évalue vis-à-vis d'un seuil d'autre part, collecte qui s'inscrit dans la dimension temporelle.

Sous un tel éclairage, une première matière à réflexion pourrait être de tenter de comprendre la dissociation observée, en termes de sources différentes d'évidences. La composante automatique de familiarité devrait en effet être basée sur une source conservée chez les patients, et peu utile après 700 ms, tandis que la composante plus lente de familiarité bénéficierait de sources supplémentaires, mais qui seraient affectées chez les patients. Si tel est le cas, la composante automatique de familiarité, ou *détection de rapide de familiarité*, pourrait par exemple avoir pour source d'évidences la fluence perceptuelle et/ou conceptuelle. Précisons que cette composante serait à ne pas confondre avec le processus de fluence perceptuelle et/ou conceptuelle lui-même, qui est un phénomène implicite d'adaptation des processus lors de la seconde présentation d'une même information. Processus de décision de haut-niveau, elle serait au contraire explicite, et ainsi accompagnée d'une première forme rudimentaire du sentiment de familiarité, lors de la détection d'un nombre suffisant d'évidences « rapportées » par la fluence perceptuelle et/ou conceptuelle.

Il est moins évident de comprendre quelle serait la source de la seconde composante de familiarité. Comme première proposition préliminaire, cette source pourrait être liée à la notion de contexte. En effet, on sait par ailleurs, que le contexte a un effet sur le sentiment de familiarité. Dans le phénomène du boucher dans le bus par exemple, ce serait parce qu'il y a un contraste entre la probabilité de voir le boucher dans le bus et celle de le voir dans sa boutique, que le sentiment de familiarité serait de cette nature. Avant même de pouvoir faire de la recollection, l'information de contexte est donc impliquée dans la familiarité. On sait que les patients à risque d'Alzheimer ont une atrophie marquée de l'hippocampe (voir par exemple *Article 5*), structure proposée par certains pour relier l'information de l'item et du contexte (modèle BIC, Eichenbaum et al., 2012). Une hypothèse pourrait être que la mise-en-contexte de l'item par l'hippocampe puisse elle aussi présenter une fluence contextuelle (ou de mise-en-contexte) qui pourrait elle aussi contribuer à la familiarité. Cette hypothèse intéressante reste toutefois à développer et tester.

Une autre proposition préliminaire, compatible avec la première, pourrait être que la dissociation de composantes de familiarité se comprenne en termes de processus supplémentaires impliqués pour cette accumulation. En effet, la seconde composante de familiarité, bénéficiant de temps supplémentaire pourrait inclure des processus méta-cognitifs dans le but notamment de préparer un *jugement de familiarité*. Quels autres processus (des

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE

processus plus contrôlés d'un approfondissement de la possibilité de reconnaissance, de vérification des premières évidences accumulées, etc.) pourraient être utiles aux témoins, mais seraient affectés chez les patients ?

De nombreux travaux restent à venir pour mieux comprendre cette dissociation unique révélée par l'utilisation originale de la SAB dans cette population.

Au total, il est intéressant de remarquer qu'utiliser la SAB pour investiguer les réponses les plus rapides de la mémoire de reconnaissance visuelle aboutit à des résultats surprenant au niveau des potentiels évoqués (N250 plutôt FN400, pourtant associée à la familiarité), et au niveau de l'atteinte dans une pathologie (familiarité automatique préservée pour un jugement de familiarité plus long affecté). Cette approche confirme donc son utilité et souligne la dimension dynamique du traitement de l'information. En effet, trop souvent peut-être le processus essentiel à une tâche est confondu à son produit au final, fruit des autres étapes suivantes qui continuent d'intégrer l'information dans les perspectives multidimensionnelles des systèmes cognitifs.

4. Perspectives générales

S'ajoutant aux différents travaux suggérés dans notre discussion, cette thèse ouvre à plusieurs voies de recherche prometteuses.

4.1. La SAB et la vitesse des processus de la mémoire de reconnaissance visuelle

La SAB-RK peut-elle être optimisée ?

Les résultats obtenus à l'aide de la SAB-RK ont permis de montrer que les réponses rapides de reconnaissance sont avant tout basées sur un sentiment de familiarité. La vitesse suggérée est de 360-390 ms. Les réponses basées sur de la recollection, moins nombreuses dans ces temps commenceraient à 420 ms. Nous avons vu que ces données sont toutefois préliminaires et plus de données sont à acquérir. Mais, comment mieux dissocier la vitesse de ces processus ? Certaines suggestions sont possibles pour optimiser le paradigme SAB-RK. En un premier temps, il serait peut-être possible d'améliorer le questionnaire et son utilisation par le participant. Ainsi, pour mieux saisir encore les différents types d'expériences subjectives possibles, des études demandant aux participants de rapporter librement avec le plus de précision possible leur expérience phénoménologique à la base de leur réponse pourrait être intéressante. (Cette démarche avait été effectuée dans une version pilote avant la création de la SAB-RK, mais une étude plus approfondie serait requise). A terme, peut-être qu'il serait préférable de faire un interrogatoire prédéfini et précis de l'expérience subjective du participant, sans lui présenter le questionnaire directement. Un questionnaire serait rempli par l'expérimentateur lui-même, permettant de minimiser l'influence des choix possibles du questionnaire pouvant biaiser l'appréhension par le participant de son expérience subjective.

Une autre idée serait de maximiser la probabilité de faire de la recollection durant le paradigme. En effet, dans les conditions utilisées dans l'étude préliminaire, les objets étaient présentés pendant au moins trois secondes et il était explicitement demandé aux participants de les retenir. Cependant, aucune manipulation n'a permis de favoriser un encodage privilégiant la recollection lors de la reconnaissance subséquente. Il pourrait ainsi être très intéressant de contraster une condition d'encodage profond et une condition d'encodage superficiel. D'une part, cela permettra de montrer si plus de réponses sont basées sur de la recollection après un encodage profond comparé à après un encodage superficiel, ou bien si

au contraire, contraindre les participants à utiliser leur stratégie la plus optimale, impliquera les deux conditions à présenter les mêmes proportions de réponses basées sur les deux processus. D'autre part, cela pourra permettre de montrer si le type d'encodage affecte les temps de réaction.

Combiner la SAB à d'autres paradigmes

Le paradigme SAB-RK est intéressant pour étudier les distributions des types d'expériences survenues lors des réponses rapides. Ces facettes phénoménologiques de la familiarité et de la recollection sont pourtant à distinguer (au moins conceptuellement, Voss & Paller, 2010) de leur facette de processus (voir « Processus et rapport phénoménologique », p. 138). Ces aspects là n'ont pas été directement étudiés dans les travaux présentés dans cette thèse. La SAB ouvre ici encore des possibilités prometteuses, dans la perspective de connaître et dissocier les vitesses de la familiarité et de la recollection. Pour ce faire, comme elle a pu être combinée avec le paradigme RK, il est facile d'imaginer de la combiner avec d'autres paradigmes d'estimation de la familiarité et de la recollection comme le paradigme PDP, le paradigme de mémoire de source (en demandant au participant de répondre par exemple seulement si l'objet avait été appris dans une liste spécifique) ou le paradigme ROC, afin de mesurer quelle serait la vitesse des processus minimum pour effectuer ces tâches dans leurs différentes conditions.

La détection de nouveauté

Un autre processus lié à la mémoire de reconnaissance visuelle est le processus de détection de la nouveauté. Dans une étude préliminaire, réalisée pendant cette thèse mais non présentée dans ce manuscrit, nous avons pu observer que dans une tâche de détection de la nouveauté en SAB (avec un temps-limite de 600 ms), les TR_{min} des participants ($N = 4$) étaient plus lents pour donner leur réponse de nouveauté (~440 ms) que pour donner leur réponse de familiarité (~390 ms). Ce résultat s'explique certainement par la nécessité de « vérifier » qu'il n'y a pas d'indice de familiarité, pour pouvoir déterminer que le stimulus est nouveau. Il résonne ainsi avec le résultat, dans le paradigme RK, de la nécessité de « vérifier » qu'il n'y a pas de recollection pour pouvoir faire une réponse de type K, comme décrit précédemment (ex : Wheeler, et al., 2004). Dans ce cas précis pourtant, la SAB-RK avait permis de résoudre ce paradoxe. Ici, la SAB aussi avait été utilisée, mais ne suffisait pas à empêcher les participants de vérifier l'absence d'indices de familiarité. Descendre le temps-limite plus bas pourrait-il

permettre de détecter des réponses de nouveauté plus précoces, suggérant l'existence d'un indice de nouveauté détectable et permettant de déterminer la vitesse réelle du processus de détection de la nouveauté ?

Une familiarité implicite est-elle détectable en SAB ?

En allant un peu plus loin, nous avons pu observer une tendance faible mais intrigante dans les différences des réponses correctes et des réponses incorrectes en SAB aux alentours de 250-270 ms. On sait que la seconde présentation d'un stimulus a un effet adaptatif sur son traitement perceptuel. Dans un autre cadre, certaines expériences psychophysiques, ont ainsi montré que des informations subliminales pouvaient biaiser significativement le taux de réponse de participants qui pourtant n'avaient pas vu la cible. Dans une tâche de reconnaissance visuelle en SAB dans laquelle le temps-limite aurait été descendu de façon excessive à 350 ms par exemple, ne pouvant faire de réponse basée sur une familiarité explicite (étant donné la limite incompressible à 360-390 ms), les participants devraient montrer des performances au hasard. Mais est-il possible qu'une familiarité implicite (basée sur la fluence perceptuelle par exemple) réussisse à biaiser suffisamment les performances des participants ? Un entraînement intensif pourrait-il améliorer le résultat ? Des stimuli appris depuis longtemps (comme les visages célèbres) pourraient être à privilégier afin de bénéficier de leur sémantisation, mais des visages appris au début de l'expérience (mémoire épisodique) seraient aussi intéressants à tester.

4.2. Elargissement des objectifs de la SAB

Les perspectives de la procédure SAB s'inscrivent bien au-delà de la mémoire de reconnaissance visuelle.

La catégorisation visuelle

Pour la catégorisation visuelle des objets par exemple, les tâches en go/no-go ont montré un temps limite pour la catégorisation au niveau basique de ~260 ms (Rousselet et al., 2003 ; Macé et al., 2009 ; pour revue Fabre-Thorpe, 2011). En utilisant la SAB, cette tâche pourrait-elle être effectuée plus rapidement encore ? Dans une étude en SAB (*Article 3*), nous avons justement montré que les TRmin pour une tâche de catégorisation de visages humains pouvaient descendre jusqu'à 240 ms. Si l'on sait que, pour des visages, ce type de tâches est

particulièrement rapide et facile (ex : Crouzet et al., 2010), le temps-limite était fixé à 600 ms et la tâche est apparue très facile pour les participants. Augmenter les contraintes temporelles et utiliser un temps-limite adapté (à 350 ms par exemple) pourrait-il induire des TRmins plus précoces encore ? Un tel résultat pourrait avoir des conséquences intéressantes en termes d'interprétation quant aux processus neuronaux sous-jacents.

La limite de 360-390 ms est-elle propre au caractère bottom-up du processus ?

Une autre question intéressante à laquelle la SAB peut être utile est celle d'une meilleure compréhension de la nature du temps-limite de 360-390 ms. En effet, est-il propre à la mémoire de reconnaissance visuelle ou correspond-il au fait que cette tâche est « bottom-up » ? Autrement dit, est-ce qu'une autre tâche visuelle sans attente perceptuelle spécifique aboutirait à un type de temps comparable ? Nous avons suggéré plus haut que les réponses rapides de reconnaissance visuelle puissent être supportées par la composante N250 en électrophysiologie. Or dans une littérature connexe, une composante négative appelée la VAN (visual awareness negativity) est rapportée à environ 200 ms lorsque l'on compare entre eux des stimuli visuels perçus consciemment ou non (Railo et al., 2011). L'hypothèse d'un processus commun pourrait être envisagée et serait intéressante à tester dans de futures recherches avec la SAB notamment.

SAB-RK sur de la catégorisation visuelle

Les données préliminaires de la SAB-RK ont montré que l'expérience subjective dépend du temps. De plus, certains participants ont rapporté faire de la recollection après avoir répondu sur la base de la familiarité. Ces données suggèrent donc que dès les premiers instants de perception un décours temporel de l'expérience phénoménologique a lieu. Une variante intéressante de la SAB-RK pourrait être de la transposer au cas de la catégorisation visuelle. Une étape préalable de collectes de nombreux rapports libres des participants sur l'expérience visuelle qu'ils ont vécue au moment de leur réponse de catégorisation serait à mener. Il a en particulier été suggéré que les réponses les plus rapides pourraient être déclenchées de façon implicite. Quelle expérience subjective pourra être rapportée par les participants pour ces réponses implicites ?

4.3. La SAB et l'activité neuronale des processus

Une autre perspective ouverte par cette thèse concerne la possibilité de mener conjointement la SAB avec l'étude des corrélats électrophysiologiques. En effet, l'approche temporelle de la SAB, en particulier pour étudier les processus strictement nécessaires à faire une tâche, la rapproche directement de l'analyse des signaux cérébraux évoqués.

Une des principales démarches en électrophysiologie est d'étudier l'activité électrique (enregistrée à la surface du scalp – EEG ou électroencéphalographie – ou à l'aide d'électrodes intracérébrales) qui est évoquée par l'apparition d'un évènement (ex : stimulus sur un écran) dans le cadre d'une tâche. Dans cette approche, il est possible de contraster par exemple deux conditions manipulant un paramètre, mais contrôlant les autres. En étudiant certains types d'indices (première latence de différenciation de l'activité électrique ; différences d'amplitudes sur les pics d'activité ; différences d'activités dans le domaine fréquentiel, première latence d'une activité électrique prédictive de la réponse du participant, etc.), une différence entre les deux conditions étudiées peut alors être observée, caractérisant le paramètre d'intérêt contrasté.

Par exemple, les deux conditions pourraient être les essais 'Hits' (réponses Go correctes) et les essais 'CR' (réponses No-Go correctes) dans une tâche de reconnaissance d'objet visuel préalablement appris. En analysant l'enregistrement cérébral effectué à l'aide d'un casque EEG, on pourrait par exemple s'intéresser à la première latence à laquelle une activité spécifique (différences d'activité sur une électrode particulière comme PO8 par exemple) caractérise le contraste du traitement d'un item ancien reconnu, de celui d'un item nouveau discriminé comme tel (ex : Zheng et al., 2012, etc.). Les premières latences estimeront ainsi le temps auquel le déroulement temporel des processus neuronaux sous-jacents à chaque condition se distingue, c'est-à-dire ici le temps reflétant le premier signal d'une reconnaissance. Théoriquement, ce premier signe cérébral, peut être utile ou non à la réponse subséquente du participant. Si, de plus, le participant effectue sa réponse motrice à la suite de processus non-nécessaires qui suivront, il est peu probable de pouvoir observer une corrélation entre les temps de réaction moteur et les premières latences : les temps des processus (non-nécessaires) supportant les réponses motrices seront indépendants des temps des premiers processus supportant la première réelle reconnaissance.

Dès lors, utiliser la procédure SAB s'avère intéressante pour par exemple déterminer si les premiers signes cérébraux, sont utiles à la réponse motrice, ou bien indépendants. La

procédure SAB permettra en effet de contraindre les participants à utiliser leur stratégie la plus rapide, et donc de minimiser le temps séparant leur réponse motrice et le processus de reconnaissance utile à cette réponse. En conséquence, l'observation de corrélations entre les temps de réaction et les signes cérébraux sera d'autant plus forte que ces signes cérébraux seront susceptibles de refléter le processus de reconnaissance utile. Cette démarche n'est pas nouvelle et est justement à l'origine du développement du TRmin par le laboratoire du CerCo, dans le cadre de l'étude de la catégorisation visuelle rapide. Néanmoins, pour des tâches comme la mémoire de reconnaissance visuelle, la procédure SAB pourrait représenter l'outil méthodologique clé permettant de transposer les études possibles sur des tâches de plus bas-niveau que la tâche de mémoire de reconnaissance.

Une autre voie du point de vue expérimental particulièrement intéressante sera d'enregistrer l'activité cérébrale de façon concomitante au paradigme SAB-RK. En effet, il sera dès lors possible d'investiguer les corrélats neuronaux des différents types d'expériences subjectives rapportées très précocement après l'apparition des stimuli. Ces corrélats seront à distinguer des corrélats neuronaux classiques des types d'expériences subjectives rapportées après plusieurs secondes (comme dans le paradigme RK effectué en EEG, ex : Curran, 2004).

Bien sûr, les idées proposées ici ne représentent qu'un aperçu des possibilités que réserve la SAB pour l'étude de l'activité électrophysiologique évoquée.

4.4. La SAB et l'atteinte structuro-fonctionnelle du début de la maladie d'Alzheimer

Une autre voie prometteuse ouverte par cette thèse est celle de poursuivre l'investigation de la dissociation observée au sein de la familiarité visuelle chez le patient à risque de conversion. Pour ce faire, la SAB, à l'origine de cette observation, pourra être à privilégier. En effet, dans une continuité méthodologique avec l'*Article 5*, il serait intéressant, à terme, de corrélérer les performances à la SAB et en familiarité à l'atrophie sous-hippocampique et hippocampique observée chez ces patients. Par exemple, afin de tester l'hypothèse avancée dans notre discussion d'une atteinte du processus de fluence contextuelle qui serait responsable de la familiarité (estimée à l'aide de paradigmes comme la procédure ROC), il serait intéressant de comparer les corrélations de ce score de familiarité avec les volumes sous-hippocampiques et hippocampiques. En effet, une telle hypothèse impliquerait qu'une corrélation entre ce score de familiarité et l'atrophie hippocampique pourrait être observée, et s'opposerait donc directement à l'hypothèse du mapping simple (voir « La dissociation recollection-familiarité capture-t-elle la spécialisation fonctionnelle de l'hippocampe et du cortex périrhinal ? », p. 118).

Pendant ma thèse, j'ai aussi effectué deux études supplémentaires (placées ici en annexes). La première, correspond à une étude complémentaire de l'*Article 5* et a consisté à investiguer les différences de profils métaboliques des patients jeunes vis-à-vis de patients âgés. La seconde a consisté à étudier les corrélations inter-structurelles qui pouvaient exister entre les structures du lobe temporal interne, avec l'hypothèse d'une corrélation plus forte entre les structures appartenant au même système fonctionnel. Là encore, il pourra être intéressant d'étudier l'impact de déficits sur ces différents indices (hypométabolisme, atteinte atrophique d'un système) vis-à-vis des troubles en familiarité, chez les patients au stade débutant de la maladie.

4.5. Perspectives personnelles

Ingénieur en informatique de formation (spécialisé dans le traitement de l'image et du signal), j'ai souhaité à travers cette thèse me réorienter vers la recherche, et plus particulièrement vers les neurosciences cognitives. J'y ai appris la démarche scientifique et me suis spécialement intéressé à la problématique de la mémoire de reconnaissance visuelle, en prenant soin de comprendre cette faculté cognitive dans ses différents niveaux d'analyse. J'ai ainsi pu travailler pendant ma thèse sur différents domaines, la mémoire déclarative, avec une spécialisation sur la mémoire de reconnaissance visuelle, la maladie d'Alzheimer (et en particulier les patients aMCI), la volumétrie des structures temporales internes, la vision et la voie visuelle ventrale, le traitement des visages, etc. Mon cursus en informatique m'avait de plus permis de rapidement implémenter en Matlab l'analyse des données nécessaires dans les tâches de mémoire de reconnaissance visuelle (analyses des TRmin, tests de différentes méthodes plus spécifiques d'analyses, analyses statistiques, construction des figures, etc.).

Pendant cette thèse, une modalité m'a particulièrement interpellé : l'électrophysiologie. Cette modalité offre en effet selon moi, un niveau d'analyse particulièrement pertinent dans le but de comprendre quelle est la nature de nos facultés cognitives, comme la mémoire de reconnaissance visuelle par exemple, et quels mécanismes l'évolution naturelle aurait sélectionnés pour pouvoir les supporter. Si je n'ai pas eu encore l'occasion de m'y former, je souhaite m'y consacrer dès mon premier stage postdoctoral. En effet, cette thèse a confirmé mon souhait de poursuivre une carrière de recherche dans le domaine des neurosciences cognitives. En particulier, parallèlement à l'acquisition de ces nouvelles compétences techniques en électrophysiologie, je souhaite continuer à m'intéresser aux premières étapes du traitement perceptuel et mnésique de l'objet. Je souhaiterais privilégier les approches de l'électrophysiologie, du comportement, mais aussi du rapport phénoménologique des participants, dans le but de mieux caractériser l'organisation temporo-fonctionnelle de ces processus.

ANNEXES

Etude complémentaire 1: Effet de l'âge sur le métabolisme et la connectivité fonctionnelle chez les patients à troubles cognitifs légers mnésiques

(En collaboration avec Eric Guedj^{1, 2, 3})

¹ *Institut de Neurosciences des Systèmes, Inserm UMR1106, Aix-Marseille Université, Marseille, France.*

² *APHM, Service de Neurologie et Neuropsychologie, CHU La Timone, Marseille, France.*

³ *Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM), UMR CNRS 6612, Marseille, France*

(étude en cours)

INTRODUCTION

L'étude de l'Article 5 a révélé que les patients aMCIs plus jeunes que 65 ans montraient des profils d'atrophie des régions temporales internes et de déficits en mémoire à long-terme et à court-terme différents de ceux des patients aMCIs âgés. Afin d'apporter des éléments convergents avec ce résultat nouveau, nous avons effectué la même étude comparant les patients jeunes et les patients âgés, en s'intéressant cette fois à leur profil métabolique mesuré en TEMP (ou SPECT en anglais).

MÉTHODES

Participants

Les 11 patients aMCIs jeunes (59.8 yrs \pm 4.6) et 27 patients aMCIs âgés (74.3 yrs \pm 4.4) de l'étude de l'Article 5 ont participé à cette étude. 13 autres témoins jeunes (59.8 yrs \pm 3.5) et 8 autres témoins âgés (73.9 yrs \pm 2.1), correspondant en âge, sexe, niveau d'études et scores en général au RL-RI 16 aux témoins de l'Article 5 ont aussi été inclus.

[La partie qui suit est en anglais et a été généreusement fournie par Eric Guedj, dans la vue d'une éventuelle publication.]

Brain perfusion SPECT acquisition

Brain perfusion SPECT was carried out in all patients and healthy subjects with a standardized protocol, in the same department of nuclear medicine. [^{99m}Tc]-ECD (740 MBq) was injected intravenously at rest with the eyes closed, in quiet surroundings, to minimize sensorineural stimulations. Acquisition was then begun 1 h after injection with a double-head

gamma-camera (ECAM; Siemens, Erlangen, Germany) equipped with low energy-high resolution, fan beam collimators. Data were collected in 64 projections of 40 s over 360° (matrix 128x128). Then, tomographic slices were reconstructed using a filtered back projection algorithm (Butterworth filter of order 4 with a cut-off frequency of 0.4 cm⁻¹).

Brain SPECT data analysis

All SPECT images were converted from the DICOM to the Analyze format and then transferred to SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK). Spatial normalization was then processed with the Montreal Neurological Institute (MNI) atlas, using a 12-parameter affine transformation (translations, rotations, and zooms) followed by a nonlinear transformation. The dimensions of the voxel in the normalized volumes were 2 x 2 x 2 mm. Data were then smoothed by a Gaussian filter (FWHM = 12 mm), in order to blur anatomic individual variations. Finally, intensity normalization was performed using proportional scaling.

After these pre-processing steps, whole-brain voxel-based analyses were performed using age as cofounding covariates. These analyses were restricted to the grey matter with a threshold of 50% of the whole brain mean, in order to ensure the absence of bias related to brain atrophy. The SPM maps were thresholded at $P = 0.005$ and corrected for extent to 24 voxels (4 FWHM of the Gaussian filter) (Lieberman MD and Cunningham WA, 2009). Coordinates of significant clusters in the MNI space were transformed into Talairach coordinates, using Talairach Daemon 2.4.2 software, available at <http://www.talairach.org/client.html>.

Brain SPECT hypoperfusions were first searched in older aMCIs in comparison to older controls, and in younger aMCIs in comparison to younger controls (ANCOVA corrected for age). In a second step, functional connectivity from the most significant perfusion cluster identified in the between-group comparison was studied using SPM8 voxel-wise interregional correlation analysis (IRCA), as previously described (Morbelli et al., NBA 2012; Lee DS et al., EJNM 2008; Cilia et al., Mov Dis 2011). Briefly, mean values of extracted perfusion cluster were used as covariate to find regions showing significant voxel-wise positive/negative correlations across subjects and between groups (older aMCIs vs. older controls and younger aMCIs vs. younger controls).

RESULTATS

Brain SPECT results

In comparison to older controls, older aMCI patients exhibited significant hypoperfusion within right temporo-polar cortex (BA38, $k = 221$, maximal T-score = 3.64). In comparison to older controls, functional connectivity of this temporo-polar cluster was significantly decreased in patients with bilateral extended frontal / temporal regions, including bilateral medial temporal cortices (hippocampus, BA28, BA34, BA35, BA36; summed $k = 1.271$, maximal T-score = 3.92) and with the precuneus. No significant increase in functional connectivity was found in patients, in comparison to controls.

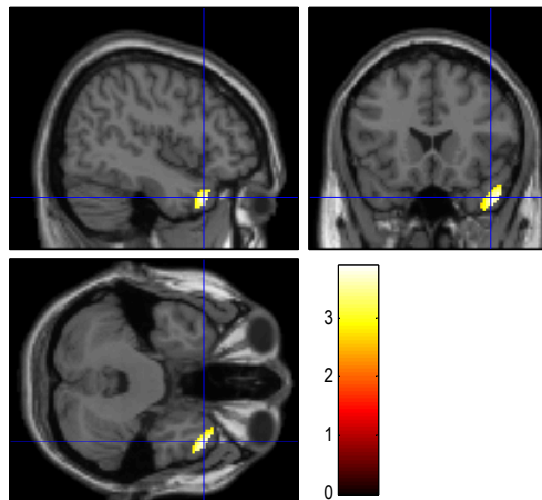


Figure 54. Une hypoperfusion significative du pôle temporal droit est observée chez les patients aMCIs âgés comparés aux témoins âgés.

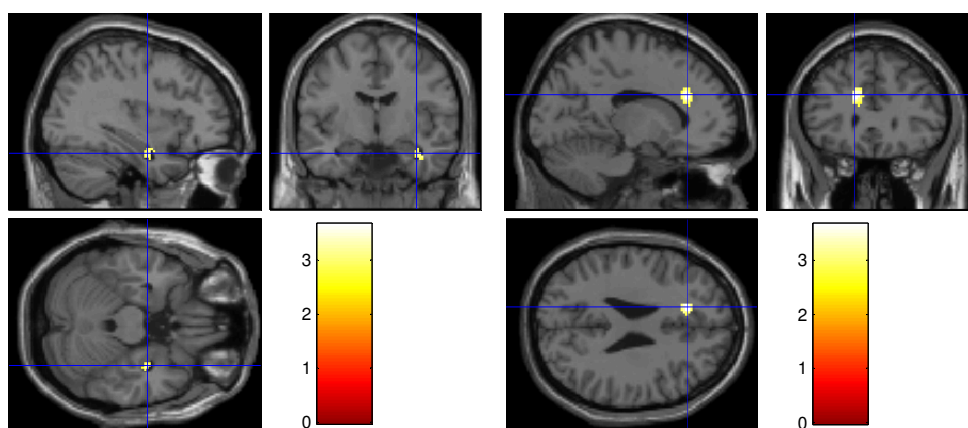


Figure 55. L'hypoperfusion spécifique aux patients aMCI âgés concerne les régions temporales internes à droite et des régions cingulaires antérieures gauche (Contraste : (MCI âgés < MCI jeunes) vs. (sains âgés < sains jeunes)).

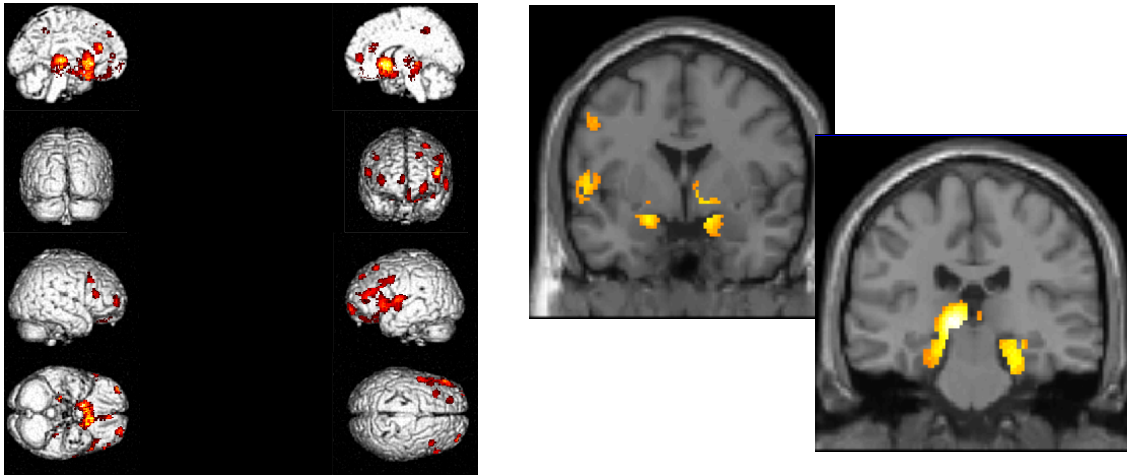


Figure 56. La région temporo-polaires droite montrant un hypométabolisme chez les patients aMCIs âgés comparés aux témoins âgés (Figure 54) présente une connectivité fonctionnelle significativement diminuée avec des régions frontales et temporales, incluant les régions temporales internes (hippocampe, cortex entorhinal et cortex périrhinal) et le precuneus, chez les patients aMCIs âgés comparés aux témoins âgés.

In comparison to younger controls, younger aMCI patients exhibited significant hypoperfusion within right associative inferior parietal / posterior temporal cortices (respectively, BA40, $k = 75$, T-score = 3.13; BA22, $k = 57$, maximal T-score = 3.08), and within left superior parietal cortex (BA7, $k = 51$, maximal T-score = 3.08). In comparison to younger controls, functional connectivity of the inferior parietal cluster was significantly increased in patients with the left rhinal cortex (BA35 and BA36, $k = 57$, maximal T-score = 3.25). No significant decrease in functional connectivity was found in patients, in comparison to controls.

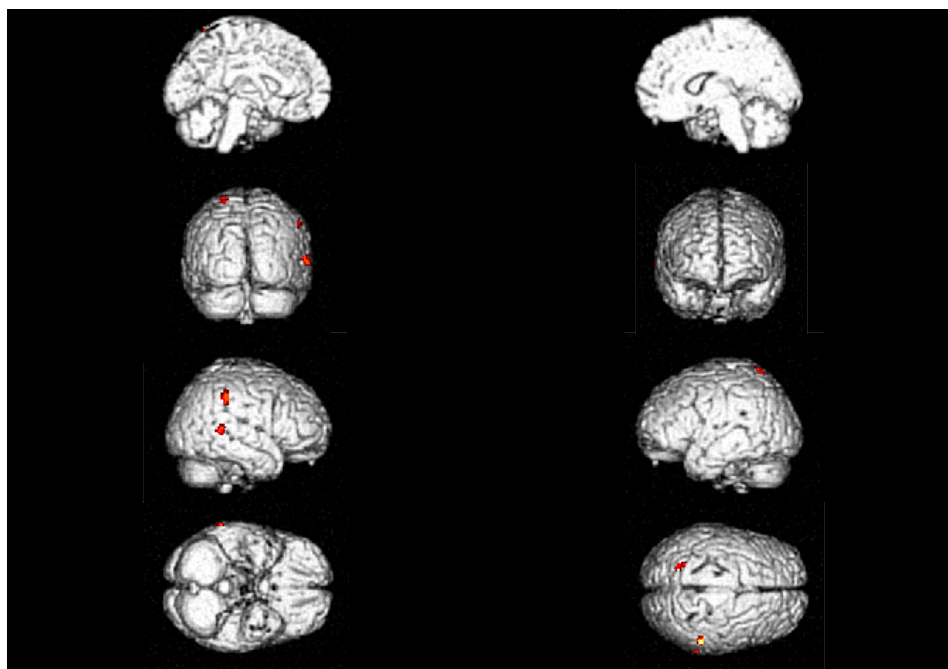


Figure 57. Une hypoperfusion significative des régions pariétales inférieures et temporales postérieures à droite et des régions pariétales supérieures à gauche est observée chez les patients aMCI jeunes comparés aux témoins jeunes.

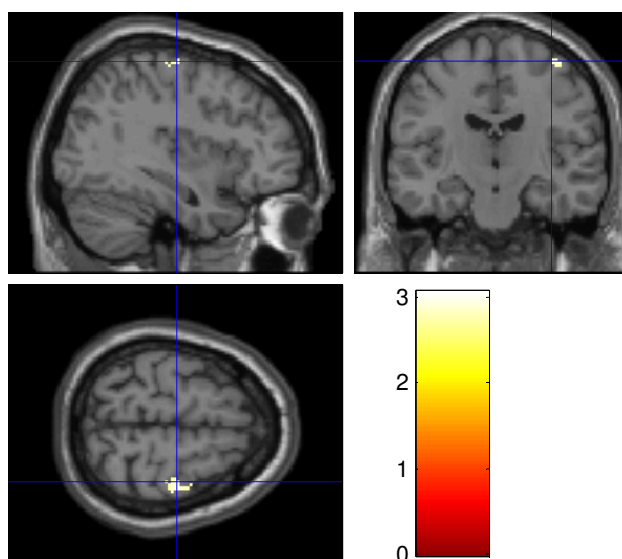


Figure 58. L'hypoperfusion spécifique aux patients aMCI jeunes concerne une région centrale à droite (Contraste : (MCI jeunes < MCI âgés) vs. (témoins jeunes < témoins âgés)).

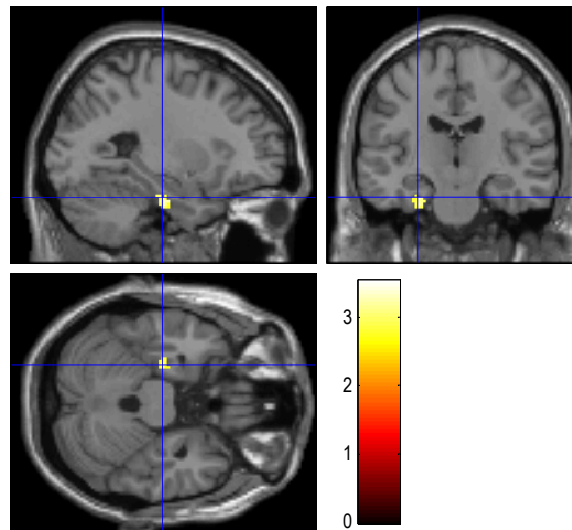


Figure 59. La région pariétale inférieure droite montrant un hypométabolisme chez les patients aMCIs jeunes comparés aux témoins âgés (Figure 57) présente une connectivité fonctionnelle significativement augmentée avec le cortex périrhinal chez les patients aMCIs jeunes comparés aux témoins jeunes.

In comparison to younger controls, functional connectivity of the inferior parietal cluster was significantly increased in patients with the left rhinal cortex (BA35 and BA36, $k = 57$, maximal T-score = 3.25). No significant decrease in functional connectivity was found in patients, in comparison to controls.

[fin de la partie en anglais]

DISCUSSION

Ces résultats montrent, avec une toute autre modalité que la volumétrie manuelle des régions du LTI et les scores neuropsychologiques (*Article 5*), que les patients jeunes montrent des profils dissociés des patients aMCIs âgés.

Chez les aMCIs âgés, les résultats révèlent une atteinte du métabolisme du système temporal antérieur, avec un hypométabolisme de la région du pôle temporal droit, qui montre une diminution de sa connectivité avec les régions du lobe temporal interne, que l'on connaît être impliqué dans la fonction mnésique. Ils sont donc cohérents avec les troubles mnésique de ces patients et en accord avec la littérature sur l'atteinte métabolique typique de la MA et en particulier des patients aMCIs.

Chez les aMCIs jeunes, ces résultats pourraient suggérer des processus compensatoires en cours au niveau de l'attention, touchant à la fonction du cortex périrhinal gauche (augmentation de la connectivité fonctionnelle avec cette région) responsable des troubles de la mémoire observés, avec pourtant une préservation du volume du cx périrhinal.

Etude complémentaire 2 : Etude de la connectivité structurale au sein du LTI : une atteinte de systèmes plutôt que de régions focales au début de la maladie d'Alzheimer ?

Etude complémentaire 2 : Etude de la connectivité structurale au sein du LTI : une atteinte de systèmes plutôt que de régions focales au début de la maladie d'Alzheimer ?

(étude en cours)

INTRODUCTION

Différentes études montrent que les régions du lobe temporal interne (LTI) font partie de deux systèmes impliquant des réseaux plus larges d'aires cérébrales montrant des affinités de connectivité fonctionnelle propres (voir « Connectivité fonctionnelle et apport de la neuroimagerie », p. 59 et « Modèle de Ranganath & Ritchey », p. 89). Le volume de régions impliquées seront-ils aussi reliées de façon structurale au sein de chaque système chez les personnes âgées saines ? Et chez les patients aMCIs ?

METHODE

La corrélation entre les volumes des structures du LTI chez les participants de l'étude de l'Article 5 (aMCIs, N = 40 ; témoins, N = 42) a été effectuée. Dans la segmentation manuelle, la limite délimitant la partie antérieure de la partie postérieure était la première coupe coronale dans laquelle apparaissait le cortex genouillé latéral dans le sens rostro-caudal (l'acquisition avait été faite dans l'axe hippocampique).

RESULTAT

Chez les aMCIs, les volumes de toutes les structures étudiées du LTI étaient significativement corrélés entre eux (Figure 56 ; Table 1). Les structures du cortex périrhinal, entorhinal et la partie antérieure de l'hippocampe ont montré entre elles les plus grandes corrélations (Table 1). Chez les témoins, les structures du cortex périrhinal et entorhinal montraient aussi une forte corrélation. La partie antérieure de l'hippocampe montrait une corrélation tendentielle avec les deux régions périrhinale et entorhinale, mais pas avec la partie postérieure de l'hippocampe.

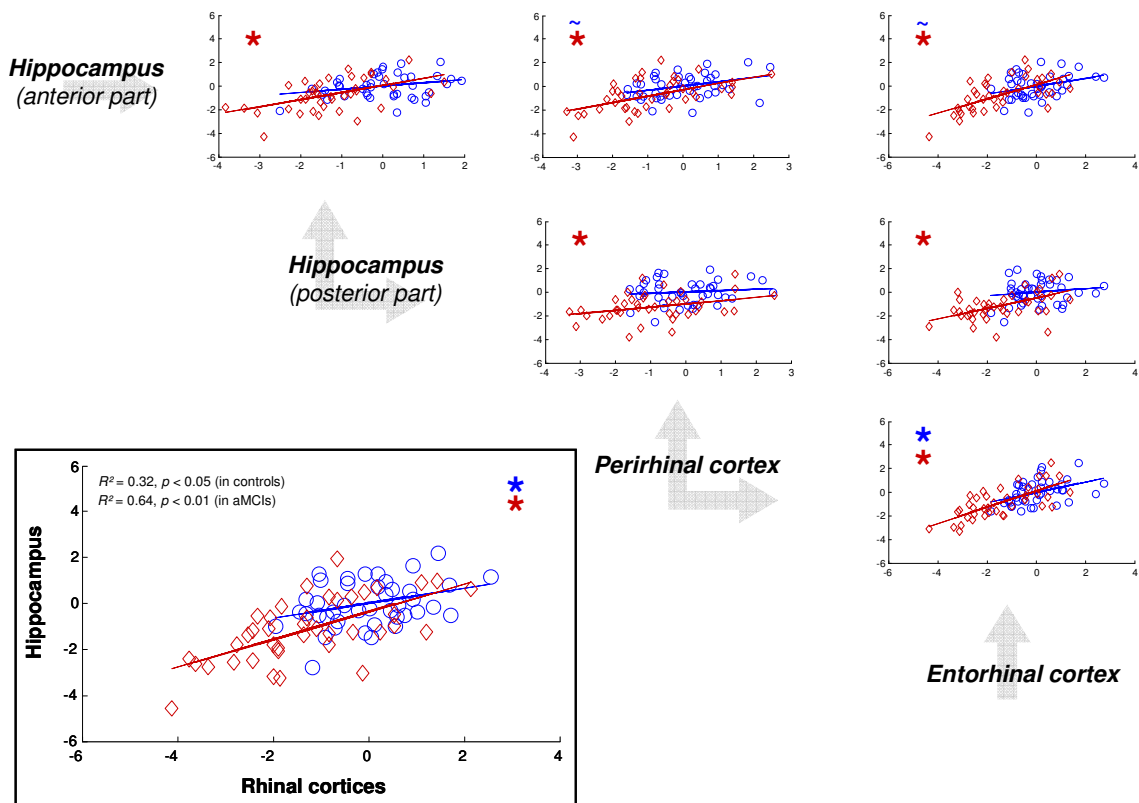


Figure 60. Représentation des corrélations entre les volumes des différentes structures du LTI (en z-scores par rapport aux témoins, les volumes gauche et droite ont été sommés) chez les aMCIs (en rouge) et les témoins appariés (en bleu).

	Volumetric measurements		
	Hippocampus (anterior part)	Entorhinal cortex	Perirhinal cortex
In aMCIs :			
Hippocampus (posterior part)	$R^2 = 0.28, p < 0.01$	$R^2 = 0.22, p < 0.01$	$R^2 = 0.12, p < 0.05$
Hippocampus (anterior part)	-	$R^2 = 0.39, p < 0.01$	$R^2 = 0.32, p < 0.01$
Entorhinal cortex	-	-	$R^2 = 0.52, p < 0.001$
In controls :			
Hippocampus (posterior part)	$R^2 = 0.08, p = 0.07$	$R^2 = 0.03, p = 0.31$	$R^2 = 0.02, p = 0.39$
Hippocampus (anterior part)	-	$R^2 = 0.12, p < 0.05$	$R^2 = 0.1, p < 0.05$
Entorhinal cortex	-	-	$R^2 = 0.21, p < 0.01$

Table 1. Corrélations inter-structurelles sur les volumes mesurés au sein des régions du lobe temporal interne.

Etude complémentaire 2 : Etude de la connectivité structurale au sein du LTI : une atteinte de systèmes plutôt que de régions focales au début de la maladie d'Alzheimer ?

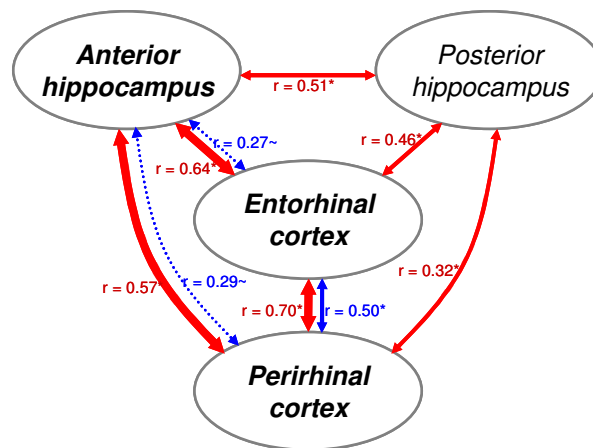


Figure 61. Représentation schématique des liens de corrélations inter-structurales au sein du lobe temporal interne. Les régions du système antérieur sont plus corrélées entre elles qu'elles ne le sont avec la région du système postérieur.

DISCUSSION

Ces résultats suggèrent une organisation structurale du LTI en systèmes. L'atteinte plus spécifique du système antérieur fait écho à des résultats récents de neuropathologie montrant que les dégénérescences neurofibrillaires pourraient se propager à travers les axones neuronaux et confirment un résultat obtenu récemment dans des études de connectivité fonctionnelle (ex : Gour et al., 2011), par une nouvelle approche indépendante des précédentes.

REFERENCES

- Adlam, A. L. R., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P., & Hodges, J. R. (2006). Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, *42*(5), 675-684.
- Aggarwal, N. T., Wilson, R. S., Beck, T. L., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2005). Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(11), 1479-1484.
- Aggleton, J. P., & Shaw, C. (1996). Amnesia and recognition memory: A re-analysis of psychometric data. *Neuropsychologia*, *34*(1), 51-62.
- Aggleton, J., Kyd, R., & Bilkey, D. (2004). When is the perirhinal cortex necessary for the performance of spatial memory tasks? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *28*(6), 611-624.
- Aggleton, John P., Vann, S. D., Denby, C., Dix, S., Mayes, A. R., Roberts, N., & Yonelinas, A. P. (2005). Sparing of the familiarity component of recognition memory in a patient with hippocampal pathology. *Neuropsychologia*, *43*(12), 1810-1823.
- Aggleton, John P., & Brown, M. W. (2006). Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(10), 455-463.
- Aggleton, John P. (2012). Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: Implications for hippocampal function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(7), 1579-1596.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*,
- Algarabel, S., Escudero, J., Mazón, J. F., Pitarque, A., Fuentes, M., Peset, V., & Lacruz, L. (2009). Familiarity-based recognition in the young, healthy elderly, mild cognitive impaired and Alzheimer's patients. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2056-2064.
- Algarabel, S., Fuentes, M., Escudero, J., Pitarque, A., Peset, V., Mazón, J. F., & Meléndez, J. C. (2012). Recognition memory deficits in mild cognitive impairment. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *19*(5), 608-619.

- Ally, B. A., Gold, C. A., & Budson, A. E. (2009). An evaluation of recollection and familiarity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using receiver operating characteristics. *Brain and Cognition*, *69*(3), 504-513.
- Aly, M., Knight, R. T., & Yonelinas, A. P. (2010). Faces are special but not too special: Spared face recognition in amnesia is based on familiarity. *Neuropsychologia*, *48*(13), 3941-3948.
- Amaral, D. G. (1999). Introduction: what is where in the medial temporal lobe?. *Hippocampus*, *9*(1), 1-6.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., ... & Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of neurology*, *64*(5), 492-498.
- Anderson, K. J., Bridges, R. J., & Cotman, C. W. (1991). Increased density of excitatory amino acid transport sites in the hippocampal formation following an entorhinal lesion. *Brain research*, *562*(2), 285.
- Anderson, N. D., Ebert, P. L., Jennings, J. M., Grady, C. L., Cabeza, R., & Graham, S. J. (2008). Recollection- and familiarity-based memory in healthy aging and amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *22*(2), 177-187.
- Angeli, S. J., Murray, E. A., & Mishkin, M. (1993). Hippocampectomized monkeys can remember one place but not two. *Neuropsychologia*, *31*(10), 1021-1030.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *The psychology of learning and motivation*, *2*, 89-195.
- Atkinson, R. C., Herrmann, D. J., & Wescourt, K. T. (1974). Search processes in recognition memory. In *Theories in cognitive psychology: The Loyola symposium* (pp. 101-146). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Inc.
- Bäckman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, *124*(1), 96-102.
- Bacon-Macé, N., Kirchner, H., Fabre-Thorpe, M., & Thorpe, S. J. (2007). Effects of task requirements on rapid natural scene processing: From common sensory encoding to distinct decisional mechanisms. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *33*(5), 1013-1026.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, *255*(5044), 556-559.

REFERENCES

- Baddeley, A., Vargha-Khadem, F., & Mishkin, M. (2001). Preserved Recognition in a Case of Developmental Amnesia: Implications for the Acquisition of Semantic Memory?. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *13*(3), 357-369.
- Baddeley, A., Allen, R., & Vargha-Khadem, F. (2010). Is the hippocampus necessary for visual and verbal binding in working memory?. *Neuropsychologia*, *48*(4), 1089-1095.
- Barbeau, E., Sontheimer, A., Joubert, S., Didic, M., Felician, O., Tramon, E., ... & Poncet, M. (2004). Le cortex périrhinal chez l'homme. *Revue Neurologique*, *160*(4), 401-411.
- 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*(5), 587-596
- Barbeau, E. J., Didic, M., Felician, O., Tramon, E., Guedj, E., Ceccaldi, M., & Poncet, M. (2006). Pure progressive amnesia: An atypical amnesic syndrome?. *Cognitive neuropsychology*, *23*(8), 1230-1247.
- Barbeau, E. J., Ranjeva, J. P., Didic, M., Confort-Gouny, S., Felician, O., Soulier, E., ... & Poncet, M. (2008). Profile of memory impairment and gray matter loss in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *46*(4), 1009-1019.
- Barbeau, E. J., Taylor, M. J., Regis, J., Marquis, P., Chauvel, P., & Liégeois-Chauvel, C. (2008). Spatio temporal dynamics of face recognition. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 997-1009.
- Barbeau, E. J., Pariente, J., Felician, O., & Puel, M. (2011). Visual recognition memory: A double anatomo-functional dissociation. *Hippocampus*, *21*(9), 929-934.
- Barese, M. D., Bussey, T. J., Lee, A. C., Rogers, T. T., Davies, R. R., Saksida, L. M., ... & Graham, K. S. (2005). Functional specialization in the human medial temporal lobe. *The Journal of neuroscience*, *25*(44), 10239-10246.
- Barese, M. D., Groen, I. I. A., Lee, A. C. H., Yeung, L.-K., Brady, S. M., Gregori, M., ... Henson, R. N. A. (2012). Intact Memory for Irrelevant Information Impairs Perception in Amnesia. *Neuron*, *75*(1), 157-167.
- Barragan-Jason, G. (2012). How fast is famous face recognition? *Frontiers in Psychology*, *3*.
- Barragan-Jason, G., Besson, G., Ceccaldi, M., & Barbeau, E. J. (2013). Fast and Famous: Looking for the Fastest Speed at Which a Face Can be Recognized. *Frontiers in Psychology*, *4*.

- Bastin, C., & Van der Linden, M. (2003). The contribution of recollection and familiarity to recognition memory: A study of the effects of test format and aging. *Neuropsychology, 17*(1), 14.
- Bastin, C., Linden, M. V. D., Charnallet, A., Denby, C., Montaldi, D., Roberts, N., & Andrew, M. R. (2004). Dissociation between recall and recognition memory performance in an amnesic patient with hippocampal damage following carbon monoxide poisoning. *Neurocase, 10*(4), 330-344.
- Baxter, M. G. (2009). Involvement of Medial Temporal Lobe Structures in Memory and Perception. *Neuron, 61*(5), 667-677.
- Bayley, P. J., & Squire, L. R. (2005). Failure to acquire new semantic knowledge in patients with large medial temporal lobe lesions. *Hippocampus, 15*(2), 273-280.
- Bayley, P. J., O'Reilly, R. C., Curran, T., & Squire, L. R. (2008). New semantic learning in patients with large medial temporal lobe lesions. *Hippocampus, 18*(6), 575-583.
- Bayley, P. J., Wixted, J. T., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2008). Yes/no recognition, forced-choice recognition, and the human hippocampus. *Journal of Cognitive Neuroscience, 20*(3), 505-512.
- Belleville, S., Ménard, M.-C., & Lepage, É. (2011). Impact of novelty and type of material on recognition in healthy older adults and persons with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia, 49*(10), 2856-2865.
- Besson, G., Ceccaldi, M., Didic, M., & Barbeau, E. J. (2012). The speed of visual recognition memory. *Visual Cognition, 20*(10), 1131-1152.
- Besson, G., Ceccaldi, M., & Barbeau, E. J. (2013). L'évaluation des processus de la mémoire de reconnaissance. *Revue de neuropsychologie, 4*(4), 242-254.
- Bird, C. M., Shallice, T., & Cipolotti, L. (2007). Fractionation of memory in medial temporal lobe amnesia. *Neuropsychologia, 45*(6), 1160-1171.
- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The Hippocampus Supports Recognition Memory for Familiar Words but Not Unfamiliar Faces. *Current Biology, 18*(24), 1932-1936.
- Bird, C. M., Davies, R. A., Ward, J., & Burgess, N. (2011). Effects of pre-experimental knowledge on recognition memory. *Learning & Memory, 18*(1), 11-14.
- Blackwell, A. D., Sahakian, B. J., Vesey, R., Semple, J. M., Robbins, T. W., & Hodges, J. R. (2003). Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders, 17*(1-2), 42-48.

REFERENCES

- Blennow, K. (2004). CSF biomarkers for mild cognitive impairment. *Journal of internal medicine*, 256(3), 224-234.
- Boldini, A., Russo, R., & Avons, S. E. (2004). One process is not enough! A speed-accuracy tradeoff study of recognition memory. *Psychonomic Bulletin & Review*, 11(2), 353-361.
- Boldini, A., Russo, R., Punia, S., & Avons, S. E. (2007). Reversing the picture superiority effect: A speed—accuracy trade-off study of recognition memory. *Memory & cognition*, 35(1), 113-123.
- Bondi, M. W., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Jacobson, M. W., Delis, D. C., & Salmon, D. P. (2008). Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, 18(1), 73-90.
- Borroni, B., Anchisi, D., Paghera, B., Vicini, B., Kerrouche, N., Garibotto, V., ... & Perani, D. (2006). Combined 99mTc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiology of aging*, 27(1), 24.
- Bowles, B., Crupi, C., Mirsattari, S. M., Pigott, S. E., Parrent, A. G., Pruessner, J. C., ... & Köhler, S. (2007). Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(41), 16382-16387.
- Bowles, B., Crupi, C., Pigott, S., Parrent, A., Wiebe, S., Janzen, L., & Köhler, S. (2010). Double dissociation of selective recollection and familiarity impairments following two different surgical treatments for temporal-lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 48(9), 2640-2647.
- Bowles, B., O'Neil, E. B., Mirsattari, S. M., Poppenk, J., & Köhler, S. (2010). Preserved hippocampal novelty responses following anterior temporal-lobe resection that impairs familiarity but spares recollection. *Hippocampus*.
- Braak, E. (1980). On the structure of IIIab-pyramidal cells in the human isocortex. A Golgi and electron microscopical study with special emphasis on the proximal axon segment. *Journal für Hirnforschung*, 21(4), 437.
- Braak, H., & Braak, E. (1985). On areas of transition between entorhinal allocortex and temporal isocortex in the human brain. Normal morphology and lamina-specific pathology in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 68(4), 325-332.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239-259.

- Braak, H., & Braak, E. (1993). Entorhinal-hippocampal interaction in mnestic disorders. *Hippocampus*, 3, 239.
- Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of aging*, 16(3), 271-278.
- Braak, H., & Braak, E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of aging*, 18(4), 351-357.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2010). The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathologica*, 121(2), 171-181.
- Bretsky P., Guralnik J.M., Launer L., Albert M., Seeman T.E. (2003). The role of APOE-epsilon4 in longitudinal cognitive decline: MacArthur Studies of Successful Aging. *Neurology*. 60(7):1077-81.
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus?. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(1), 51-61.
- Buckley, M. J., & Gaffan, D. (1998). Perirhinal cortex ablation impairs visual object identification. *The Journal of neuroscience*, 18(6), 2268-2275.
- Buckley, M. J., & Gaffan, D. (2006). Perirhinal cortical contributions to object perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 100-107.
- Buffalo, E. A., Bellgowan, P. S. F., & Martin, A. (2006). Distinct roles for medial temporal lobe structures in memory for objects and their locations. *Learning & Memory*, 13(5), 638-643.
- Burwell, R. D. (2001). Borders and cytoarchitecture of the perirhinal and postrhinal cortices in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 437(1), 17-41.
- Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2002). The organization of visual object representations: a connectionist model of effects of lesions in perirhinal cortex. *European Journal of Neuroscience*, 15(2), 355-364.
- Bussey, T. J., Saksida, L. M., & Murray, E. A. (2002). Perirhinal cortex resolves feature ambiguity in complex visual discriminations. *European Journal of Neuroscience*, 15(2), 365-374.
- Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2005). Object memory and perception in the medial temporal lobe: an alternative approach. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(6), 730-737.
- Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2007). Memory, perception, and the ventral visual-perirhinal-hippocampal stream: Thinking outside of the boxes. *Hippocampus*, 17(9), 898-908.

REFERENCES

- Butters, M. A., Lopez, O. L., & Becker, J. T. (1996). Focal temporal lobe dysfunction in probable Alzheimer's disease predicts a slow rate of cognitive decline. *Neurology*, *46*(3), 687-692.
- Camus, V., Payoux, P., Barré, L., Desgranges, B., Voisin, T., Tauber, C., ... & Guilloteau, D. (2012). Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *39*(4), 621-631.
- Cansino, S., Maquet, P., Dolan, R. J., & Rugg, M. D. (2002). Brain activity underlying encoding and retrieval of source memory. *Cerebral Cortex*, *12*(10), 1048-1056.
- Cardenas, V. A., Chao, L. L., Studholme, C., Yaffe, K., Miller, B. L., Madison, C., ... Weiner, M. W. (2011a). Brain atrophy associated with baseline and longitudinal measures of cognition. *Neurobiology of Aging*, *32*(4), 572-580.
- Cardenas, V. A., Chao, L. L., Studholme, C., Yaffe, K., Miller, B. L., Madison, C., ... Weiner, M. W. (2011b). Brain atrophy associated with baseline and longitudinal measures of cognition. *Neurobiology of Aging*, *32*(4), 572-580.
- Carpenter Jr, A. P., Pontecorvo, M. J., Hefti, F. F., & Skovronsky, D. M. (2009). The use of the exploratory IND in the evaluation and development of 18F-PET radiopharmaceuticals for amyloid imaging in the brain: a review of one company's experience. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of Radiopharmaceutical Chemistry and Biology*, *53*(4), 387.
- Chetelat, G. A., & Baron, J. C. (2003). Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, *18*(2), 525-541.
- Chételat, G. (2013). Alzheimer disease: A β -independent processes—rethinking preclinical AD. *Nature Reviews Neurology*, *9*(3), 123-124.
- Choi, S. R., Schneider, J. A., Bennett, D. A., Beach, T. G., Bedell, B. J., Zehntner, S. P., ... & Clark, C. M. (2012). Correlation of Amyloid PET Ligand Florbetapir F 18 Binding With A β Aggregation and Neuritic Plaque Deposition in Postmortem Brain Tissue. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *26*(1), 8-16.
- Chupin, M., Gérardin, E., Cuingnet, R., Boutet, C., Lemieux, L., Lehericy, S., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2009). Fully automatic hippocampus segmentation

- and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*, *19*(6), 579-587.
- Cipolotti, L., Bird, C., Good, T., Macmanus, D., Rudge, P., & Shallice, T. (2006). Recollection and familiarity in dense hippocampal amnesia: A case study. *Neuropsychologia*, *44*(3), 489-506.
- Clark, R. E., Reinagel, P., Broadbent, N. J., Flister, E. D., & Squire, L. R. (2011). Intact Performance on Feature-Ambiguous Discriminations in Rats with Lesions of the Perirhinal Cortex. *Neuron*, *70*(1), 132-140.
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, *210*(4466), 207-210.
- Collie, A., & Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *24*(3), 365-374.
- Colliot, O., Chételat, G., Chupin, M., Desgranges, B., Magnin, B., Benali, H., ... & LeHéricy, S. (2008). Discrimination between Alzheimer Disease, Mild Cognitive Impairment, and Normal Aging by Using Automated Segmentation of the Hippocampus1. *Radiology*, *248*(1), 194-201.
- Corkin, S., Sullivan, E. V., & Carr, F. (1984). Prognostic factors for life expectancy after penetrating head injury. *Archives of neurology*, *41*(9), 975.
- Cowell, R. A., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2006). Why Does Brain Damage Impair Memory? A Connectionist Model of Object Recognition Memory in Perirhinal Cortex. *Journal of Neuroscience*, *26*(47), 12186-12197.
- Cowell, R. A., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2010). Components of recognition memory: dissociable cognitive processes or just differences in representational complexity?. *Hippocampus*, *20*(11), 1245-1262.
- Crouzet, S., Kirchner, H., & Thorpe, S. J. (2010). Fast saccades towards faces: Face detection in just 100 ms. *Journal of vision*, *10*(4), 1-17.
- Dartigues, J. F., Helmer, C., Dubois, B., Duyckaerts, C., Laurent, B., Pasquier, F., & Touchon, J. (2002). Alzheimer's disease: a public health problem: yes, but a priority?]. *Revue neurologique*, *158*(3), 311.
- Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2006). Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. *Journal of Neurophysiology*, *96*(4), 1902-1911.

REFERENCES

- Davachi, L., Mitchell, J. P., & Wagner, A. D. (2003). Multiple routes to memory: distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(4), 2157-2162.
- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Current opinion in neurobiology*, *16*(6), 693-700.
- De Leon, M. J., George, A. E., Golomb, J., Tarshish, C., Convit, A., Kluger, A., ... & Wisniewski, H. M. (1997). Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *18*(1), 1-11.
- Dede, A. J. O., Wixted, J. T., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2013). Hippocampal damage impairs recognition memory broadly, affecting both parameters in two prominent models of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(16), 6577-6582.
- Dehaene, S. (2006). Psychologie cognitive. Leçon inaugurale. *Actes du collège de France*.
- Delacourte, A., David, J. P., Sergeant, N., Buee, L., Wattez, A., Vermersch, P., ... Lebert, F. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, *52*(6), 1158-1158.
- Delbecq-Derouesne, J., Beauvois, M. F., & Shallice, T. (1990). Preserved recall versus impaired recognition: A case study. *Brain*, *113*(4), 1045-1074.
- Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, A., Allamano, N., & Wilson, L. (1999). Pattern span: a tool for unwinding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia*, *37*(10), 1189-1199.
- Desikan, R. S., Cabral, H. J., Hess, C. P., Dillon, W. P., Glastonbury, C. M., Weiner, M. W., ... & Fischl, B. (2009). Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, *132*(8), 2048-2057.
- Devanand, D. P., Pelton, G. H., Zamora, D., Liu, X., Tabert, M. H., Goodkind, M., ... & Mayeux, R. (2005). Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, *62*(6), 975.
- Devanand, D. P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S., ... & De Leon, M. J. (2007). Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment Prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, *68*(11), 828-836.
- Devlin, J. T., & Price, C. J. (2007). Perirhinal Contributions to Human Visual Perception. *Current Biology*, *17*(17), 1484-1488.

- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in cognitive sciences*, *11*(9), 379-386.
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2008). The effects of unitization on familiarity-based source memory: Testing a behavioral prediction derived from neuroimaging data. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, *34*(4), 730.
- Diana, R. A., & Ranganath, C. (2011). Recollection, familiarity and memory strength: confusion about confounds. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(8), 337-338.
- Diana, R. A., Van den Boom, W., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2011). ERP correlates of source memory: Unitized source information increases familiarity-based retrieval. *Brain research*, *1367*, 278-286.
- Dickerson, B. C., Goncharova, I., Sullivan, M. P., Forchetti, C., Wilson, R. S., Bennett, D. A., ... & deToledo-Morrell, L. (2001). MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *22*(5), 747-754.
- Dickerson, B. C., & Wolk, D. A. (2011). Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *82*(1), 45-51.
- Didic M, Gueriot-Milandre C, Semprez C, Guisiano B, Poncet M (1997). Corrélations entre des sous-types de "Maladie d'Alzheimer probable" et le phénotype de l'Apolipoprotéine E. *L'Année Gériatologique - Facts and Research in Gerontology* *4*, 91-95.
- Didic, M., Ranjeva, J. P., Barbeau, E., Confort-Gouny, S., Fur, Y. L., Felician, O., ... & Cozzone, P. (2010). Impaired visual recognition memory in amnesic mild cognitive impairment is associated with mesiotemporal metabolic changes on magnetic resonance spectroscopic imaging. *Journal of Alzheimer's Disease*, *22*(4), 1269-1279.
- Didic, M., Barbeau, E. J., Felician, O., Tramonì, E., Guedj, E., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2011). Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease?. *Journal of Alzheimer's Disease*, *27*(1), 11-22.

REFERENCES

- Didic, M., Felician, O., Barbeau, E. J., & Ceccaldi, M. (2013). Apport des biomarqueurs cognitifs dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Pratique Neurologique-FMC*, 4(2), 53-58.
- Didic, M., Felician, O., Barbeau, E. J., Mancini, J., Latger-Florence, C., Tramoni, E., & Ceccaldi, M. (2013). Impaired Visual Recognition Memory Predicts Alzheimer's Disease in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 35(5-6), 291-299.
- Ding, S.-L., & Van Hoesen, G. W. (2010). Borders, extent, and topography of human perirhinal cortex as revealed using multiple modern neuroanatomical and pathological markers. *Human Brain Mapping*, 31(9), 1359-1379.
- Donix M, Burggren AC, Suthana NA, Siddarth P, Ekstrom AD, Krupa AK, Jones M, Rao A, Martin-Harris L, Ercoli LM, Miller KJ, Small GW, Bookheimer SY. (2010). Longitudinal changes in medial temporal cortical thickness in normal subjects with the APOE-4 polymorphism. *Neuroimage*. 15;53(1):37-43.
- Dosher, B. A. (1976). The retrieval of sentences from memory: A speed-accuracy study. *Cognitive Psychology*, 8(3), 291-310.
- Dosher, B. A. (1984). Discriminating preexperimental (semantic) from learned (episodic) associations: A speed-accuracy study. *Cognitive Psychology*, 16(4), 519-555.
- Drzezga, A. (2009). Diagnosis of Alzheimer's disease with [18F] PET in mild and asymptomatic stages. *Behavioural Neurology*, 21(1), 101-115.
- Du, F., Whetsell Jr, W. O., Abou-Khalil, B., Blumenkopf, B., Lothman, E. W., & Schwarcz, R. (1993). Preferential neuronal loss in layer III of the entorhinal cortex in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 16(3), 223-233.
- Duara, R., Barker, W., Loewenstein, D., Pascal, S., & Bowen, B. (2008). Sensitivity and specificity of positron emission tomography and magnetic resonance imaging studies in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *European Neurology*, 29(Suppl. 3), 9-15.
- Dubois, B. (2000). 'Prodromal Alzheimer's disease': a more useful concept than mild cognitive impairment?. *Current Opinion in Neurology*, 13(4), 367-369.
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease?. *The Lancet Neurology*, 3(4), 246-248.

- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, *6*(8), 734-746.
- Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S. A., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *43*(9), 1266-1276.
- Dunn, J. C. (2004). Remember-Know: A Matter of Confidence. *Psychological Review*, *111*(2), 524-542.
- Duvernoy, H. M. (2005). *The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. Springer Verlag.
- Eacott, M. J., & Gaffan, E. A. (2005). The roles of perirhinal cortex, postrhinal cortex, and the fornix in memory for objects, contexts, and events in the rat. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, *58*(3-4), 202-217.
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *1*(1), 41-50.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annual Review of Neuroscience*, *30*(1), 123-152.
- Eichenbaum, H., Sauvage, M. M., Fortin, N. J., & Yonelinas, A. P. (2008). ROCs in rats? Response to Wixted and Squire. *Learning & Memory*, *15*(9), 691-693.
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., & D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of Neurology*, *57*(6), 808.
- Ellis, A. W., Young, A. W., & Flude, B. M. (1990). Repetition priming and face processing: Priming occurs within the system that responds to the identity of a face. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *42*(3), 495-512.
- Epstein, R., & Kanwisher, N. (1998). A cortical representation of the local visual environment. *Nature*, *392*(6676), 598-601.
- Fabre-Thorpe, M. (2011). The characteristics and limits of rapid visual categorization. *Frontiers in Psychology*, *2*.
- Fanselow, M. S., & Dong, H. W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures?. *Neuron*, *65*(1), 7.
- Fleisher, A. S., Chen, K., Liu, X., Roontiva, A., Thiyyagura, P., Ayutyanont, N., ... & Reiman, E. M. (2011). Using positron emission tomography and florbetapir F 18 to

REFERENCES

- image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 68(11), 1404.
- Forsberg, A., Engler, H., Almkvist, O., Blomquist, G., Hagman, G., Wall, A., ... & Nordberg, A. (2008). PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, 29(10), 1456-1465.
- Fortin, N. J., Wright, S. P., & Eichenbaum, H. (2004). Recollection-like memory retrieval in rats is dependent on the hippocampus. *Nature*, 431(7005), 188-191.
- Fox, L. S., Olin, J. T., Erbllich, J., Ippen, C. G., & Schneider, L. S. (1998). Severity of cognitive impairment in Alzheimer's disease affects list learning using the California Verbal Learning Test (CVLT). *International journal of geriatric psychiatry*, 13(8), 544-549.
- Francis P.T., Bowen D.M. (1994). Neuronal pathology in relation to molecular biology and treatment of Alzheimer's disease. *Mol Cell Biol Hum Dis Ser.*;4:25-54.
- Gadian, D. G., Aicardi, J., Watkins, K. E., Porter, D. A., Mishkin, M., & Vargha-Khadem, F. (2000). Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain*, 123(3), 499-507.
- Gaffan, D. (1974). Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. *Journal of comparative and physiological psychology*, 86(6), 1100.
- Galton, C. J., Patterson, K., Xuereb, J. H., & Hodges, J. R. (2000). Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123(3), 484-498.
- Gardiner, J. M., Java, R. I., & Richardson-Klavehn, A. (1996). How level of processing really influences awareness in recognition memory. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale*, 50(1), 114.
- Gardiner, J. M., Ramponi, C., & Richardson-Klavehn, A. (1999). Response deadline and subjective awareness in recognition memory. *Consciousness and Cognition*, 8(4), 484-496.
- Gardiner, J. M., Konstantinou, I., Karayianni, I., & Gregg, V. H. (2005). Memory Awareness Following Speeded Compared with Unspeeded Picture Recognition. *Experimental Psychology (formerly « Zeitschrift für Experimentelle Psychologie »)*, 52(2), 140-149.

- Gardiner, J. M., Brandt, K. R., Baddeley, A. D., Vargha-Khadem, F., & Mishkin, M. (2008). Charting the acquisition of semantic knowledge in a case of developmental amnesia. *Neuropsychologia*, *46*(11), 2865-2868.
- Gilboa, A., Winocur, G., Rosenbaum, R. S., Poreh, A., Gao, F., Black, S. E., ... & Moscovitch, M. (2006). Hippocampal contributions to recollection in retrograde and anterograde amnesia. *Hippocampus*, *16*(11), 966-980.
- Giovanello, K. S., Keane, M. M., & Verfaellie, M. (2006). The contribution of familiarity to associative memory in amnesia. *Neuropsychologia*, *44*(10), 1859-1865.
- Girard, J. F., & Canestri, A. Maladie d'Alzheimer (septembre 2000). *Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/alzheimer/historique/rapport/preambule.htm>*.
- Gold, J. J., & Squire, L. R. (2005). Quantifying medial temporal lobe damage in memory-impaired patients. *Hippocampus*, *15*(1), 79-85.
- Goldman-Rakic, P. S., Selemon, L. D., & Schwartz, M. L. (1984). Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience*, *12*(3), 719-743.
- Gomez-Isla, T., West, H. L., Rebeck, G. W., Harr, S. D., Growdon, J. H., Locascio, J. J., ... & Hyman, B. T. (1996). Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E $\epsilon 4$ in Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, *39*(1), 62-70.
- Gómez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC, Parisi JE, Hyman BT. (1997). Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*.; *41*(1):17-24.
- Gosche, K. M., Mortimer, J. A., Smith, C. D., Markesbery, W. R., & Snowdon, D. A. (2002). Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology Findings from the Nun Study. *Neurology*, *58*(10), 1476-1482.
- Gour, N., Ranjeva, J. P., Ceccaldi, M., Confort-Gouny, S., Barbeau, E., Soulier, E., ... & Felician, O. (2011). Basal functional connectivity within the anterior temporal network is associated with performance on declarative memory tasks. *Neuroimage*, *58*(2), 687-697.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental neuropsychology*, *3*(1), 13-36.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, *38*(6), 900-900.

REFERENCES

- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, *54*(4), 827-832.
- Gronlund, S. D., & Ratcliff, R. (1989). Time course of item and associative information: Implications for global memory models. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *15*(5), 846-858.
- Gronlund, S. D., Edwards, M. B., & Ohrt, D. D. (1997). Comparison of the retrieval of item versus spatial position information. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, *23*(5), 1261.
- Guderian, S., Brigham, D., & Mishkin, M. (2011). Two processes support visual recognition memory in rhesus monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(48), 19425-19430.
- Guedj, E., Barbeau, E. J., Didic, M., Felician, O., De Laforte, C., Ceccaldi, M., ... & Poncet, M. (2006). Identification of subgroups in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, *67*(2), 356-358.
- Guillery, B., Desgranges, B., Katis, S., de la Sayette, V., Viader, F., & Eustache, F. (2001). Semantic acquisition without memories: evidence from transient global amnesia. *Neuroreport*, *12*(17), 3865-3869.
- Hannula, D. E., & Ranganath, C. (2009). The Eyes Have It: Hippocampal Activity Predicts Expression of Memory in Eye Movements. *Neuron*, *63*(5), 592-599.
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K., & Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *The Lancet Neurology*, *5*(3), 228-234.
- Hardy JA, Higgins GA.(1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis.*Science*. 256(5054):184-5.
- Haskins, A. L., Yonelinas, A. P., Quamme, J. R., & Ranganath, C. (2008). Perirhinal Cortex Supports Encoding and Familiarity-Based Recognition of Novel Associations. *Neuron*, *59*(4), 554-560.
- Healy, S. D., de Kort, S. R., & Clayton, N. S. (2005). The hippocampus, spatial memory and food hoarding: a puzzle revisited. *Trends in ecology & evolution*, *20*(1), 17-22.
- Henke, K., Kroll, N. E., Behniea, H., Amaral, D. G., Miller, M. B., Rafal, R., & Gazzaniga, M. S. (1999). Memory lost and regained following bilateral hippocampal damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *11*(6), 682-697.

- Henke, K. (2010). A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(7), 523-532.
- Hintzman, D. L., & Curran, T. (1994). Retrieval dynamics of recognition and frequency judgments: Evidence for separate processes of familiarity and recall. *Journal of Memory and Language*, *33*(1), 1-18.
- Hintzman, D. L., & Curran, T. (1997). Comparing retrieval dynamics in recognition memory and lexical decision. *Journal of Experimental Psychology: General*, *126*(3), 228.
- Hintzman, D. L., & Caulton, D. A. (1997). Recognition memory and modality judgments: A comparison of retrieval dynamics. *Journal of Memory and Language*.
- Hintzman, D. L., Caulton, D. A., & Levitin, D. J. (1998). Retrieval dynamics in recognition and list discrimination: Further evidence of separate processes of familiarity and recall. *Memory & Cognition*, *26*(3), 449-462.
- Hirst, W., Johnson, M. K., Kim, J. K., Phelps, E. A., Risse, G., & Volpe, B. T. (1986). Recognition and recall in amnesics. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *12*(3), 445.
- Hirst, W., Johnson, M. K., Phelps, E. A., & Volpe, B. T. (1988). More on recognition and recall in amnesics. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *14*(4), 758-762.
- Holdstock, J. S., Mayes, A. R., Roberts, N., Cezayirli, E., Isaac, C. L., O'Reilly, R. C., & Norman, K. A. (2002). Under what conditions is recognition spared relative to recall after selective hippocampal damage in humans? *Hippocampus*, *12*(3), 341-351.
- Hua, X., Leow, A. D., Parikshak, N., Lee, S., Chiang, M. C., Toga, A. W., ... & Thompson, P. M. (2008). Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *Neuroimage*, *43*(3), 458.
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2009). The assessment of recognition memory using the Remember/Know procedure in amnesic mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, *70*(1), 171-179.
- Huppert, F. A., & Piercy, M. (1976). Recognition memory in amnesic patients: Effects of temporal context and familiarity of material. *Cortex: A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*.
- Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., Damasio, A. R., & Barnes, C. L. (1984). Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, *225*(4667), 1168-1170.

REFERENCES

- Insausti, R., Juottonen, K., Soininen, H., Insausti, A. M., Partanen, K., Vainio, P., ... Pitkänen, A. (1998). MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *American Journal of Neuroradiology*, *19*(4), 659-671.
- Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., ... & Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, *52*(7), 1397-1397.
- Jack, C. R., Shiung, M. M., Gunter, J. L., O'Brien, P. C., Weigand, S. D., Knopman, D. S., ... & Petersen, R. C. (2004). Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, *62*(4), 591-600.
- Jack, C. R., Bernstein, M. A., Fox, N. C., Thompson, P., Alexander, G., Harvey, D., ... ADNI Study. (2008). The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *27*(4), 685-691.
- Jack C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., ... & Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, *12*(2), 207-216.
- Jacoby, L. L. (1991). A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of memory and language*, *30*(5), 513-541.
- Jacoby, L. L., Jones, T. C., & Dolan, P. O. (1998). Two effects of repetition: Support for a dual-process model of know judgments and exclusion errors. *Psychonomic bulletin & review*, *5*(4), 705-709.
- Jeneson, A., Kirwan, C. B., Hopkins, R. O., Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2010). Recognition memory and the hippocampus: A test of the hippocampal contribution to recollection and familiarity. *Learning & Memory*, *17*(1), 63-70.
- Johnson SA, Pasinetti GM, May PC, Ponte PA, Cordell B, Finch CE.(1988). Selective reduction of mRNA for the beta-amyloid precursor protein that lacks a Kunitz-type protease inhibitor motif in cortex from Alzheimer brains. *Exp Neurol*. *102*(2):264-8.
- Jolicoeur, P., Gluck, M. A., & Kosslyn, S. M. (1984). Pictures and names: Making the connection. *Cognitive psychology*, *16*(2), 243-275.
- Joordens, S., & Hockley, W. E. (2000). Recollection and familiarity through the looking glass: When old does not mirror new. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *26*(6), 1534.

- Joubert, O. R., Rousselet, G. A., Fize, D., & Fabre-Thorpe, M. (2007). Processing scene context: Fast categorization and object interference. *Vision Research*, *47*(26), 3286-3297.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E. J., Didic, M., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behavioural neurology*, *19*(1), 35-40.
- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., ... & Kergoat, M. J. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *48*(4), 978.
- Juola, J. F., Fischler, I., Wood, C. T., & Atkinson, R. C. (1971). Recognition time for information stored in long-term memory. *Perception & Psychophysics*, *10*(1), 8-14.
- Kahn, I., Andrews-Hanna, J. R., Vincent, J. L., Snyder, A. Z., & Buckner, R. L. (2008). Distinct Cortical Anatomy Linked to Subregions of the Medial Temporal Lobe Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *100*(1), 129-139.
- Karas, G. B., Scheltens, P., Rombouts, S. A. R. B., Visser, P. J., van Schijndel, R. A., Fox, N. C., & Barkhof, F. (2004). Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage*, *23*(2), 708-716.
- Kazee, A. M., Eskin, T. A., Lapham, L. W., Gabriel, K. R., McDaniel, K. D., & Hamill, R. W. (1993). Clinicopathologic correlates in Alzheimer disease: assessment of clinical and pathologic diagnostic criteria. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *7*(3), 152-164.
- Kirwan, C. B., Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2008). Activity in the Medial Temporal Lobe Predicts Memory Strength, Whereas Activity in the Prefrontal Cortex Predicts Recollection. *Journal of Neuroscience*, *28*(42), 10541-10548.
- Kirwan, C. B., Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2009). A demonstration that the hippocampus supports both recollection and familiarity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(1), 344-348.
- Kitchener, E. G., Hodges, J. R., & McCarthy, R. (1998). Acquisition of post-morbid vocabulary and semantic facts in the absence of episodic memory. *Brain*, *121*(7), 1313-1327.

REFERENCES

- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., ... & Långström, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of neurology*, *55*(3), 306-319.
- Koepp, R. A., Gilman, S., Joshi, A., Liu, S., Little, R., Junck, L., ... & Albin, R. L. (2005). 11C-DTBZ and 18F-FDG PET measures in differentiating dementias. *Journal of Nuclear Medicine*, *46*(6), 936-944.
- Kondo, Y., Suzuki, M., Mugikura, S., Abe, N., Takahashi, S., Iijima, T., & Fujii, T. (2005). Changes in brain activation associated with use of a memory strategy: a functional MRI study. *Neuroimage*, *24*(4), 1154-1163.
- Konstantinou, I., & Gardiner, J. (2005). Conscious control and memory awareness when recognising famous faces. *Memory*, *13*(5), 449-457.
- Kopelman, M. D., & Stanhope, N. (1998). Recall and recognition memory in patients with focal frontal, temporal lobe and diencephalic lesions. *Neuropsychologia*, *36*(8), 785-796.
- Kopelman, M. D., Bright, P., Buckman, J., Fradera, A., Yoshimasu, H., Jacobson, C., & Colchester, A. C. F. (2007). Recall and recognition memory in amnesia: Patients with hippocampal, medial temporal, temporal lobe or frontal pathology. *Neuropsychologia*, *45*(6), 1232-1246.
- Korf, E. S., Wahlund, L. O., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2004). Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, *63*(1), 94-100.
- Kurilla, B. P., & Westerman, D. L. (2010). Source memory for unidentified stimuli. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, *36*(2), 398.
- Laakso, M. P., Soininen, H., Partanen, K., Lehtovirta, M., Hallikainen, M., Hänninen, T., ... & Riekkinen Sr, P. J. (1998). MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiology of aging*, *19*(1), 23-31.
- LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(1), 54-64.
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reiman, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S., ... & Jagust, W. J. (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, *75*(3), 230-238.

- Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: A hierarchy of associativity. *Hippocampus*, *10*(4), 420-430.
- Lee, T., Yip, J. T., & Jones-Gotman, M. (2002). Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. *Epilepsia*, *43*(3), 283-291.
- Lee, A. C. H., Bussey, T. J., Murray, E. A., Saksida, L. M., Epstein, R. A., Kapur, N., ... Graham, K. S. (2005). Perceptual deficits in amnesia: challenging the medial temporal lobe 'mnemonic' view. *Neuropsychologia*, *43*(1), 1-11.
- Lee, A. C. H., Bandelow, S., Schwarzbauer, C., Henson, R. N. A., & Graham, K. S. (2006). Perirhinal cortex activity during visual object discrimination: An event-related fMRI study. *NeuroImage*, *33*(1), 362-373.
- Libby, L. A., Ekstrom, A. D., Ragland, J. D., & Ranganath, C. (2012). Differential Connectivity of Perirhinal and Parahippocampal Cortices within Human Hippocampal Subregions Revealed by High-Resolution Functional Imaging. *Journal of Neuroscience*, *32*(19), 6550-6560.
- Macé, M. J.-M., Joubert, O. R., Nespoulous, J.-L., & Fabre-Thorpe, M. (2009). The Time-Course of Visual Categorizations: You Spot the Animal Faster than the Bird. (M. H. Herzog, Éd.) *PLoS ONE*, *4*(6), e5927.
- Mandler, G. (1980). Recognizing: The judgment of previous occurrence. Consulté à l'adresse <http://escholarship.org/uc/item/58b2c2fc.pdf>
- Mandler, G. (2008). Familiarity breeds attempts: A critical review of dual-process theories of recognition. *Perspectives on Psychological Science*, *3*(5), 390-399.
- Manns, J. R., & Squire, L. R. (1999). Impaired recognition memory on the Doors and People Test after damage limited to the hippocampal region. *Hippocampus*, *9*(5), 495-499.
- Martin, C. B., Bowles, B., Mirsattari, S. M., & Köhler, S. (2011). Selective familiarity deficits after left anterior temporal-lobe removal with hippocampal sparing are material specific. *Neuropsychologia*, *49*(7), 1870-1878.
- Martin-Elkins, C. L., & Horel, J. A. (1992). Cortical afferents to behaviorally defined regions of the inferior temporal and parahippocampal gyri as demonstrated by WGA-HRP. *Journal of Comparative Neurology*, *321*(2), 177-192.
- Matuszewski, V., Piolino, P., Belliard, S., de la Sayette, V., Laisney, M., Lalevée, C., ... & Desgranges, B. (2009). Patterns of autobiographical memory impairment according to disease severity in semantic dementia. *Cortex*, *45*(4), 456-472.

REFERENCES

- Mayes, A. R., Holdstock, J. S., Isaac, C. L., Hunkin, N. M., & Roberts, N. (2002). Relative sparing of item recognition memory in a patient with adult-onset damage limited to the hippocampus. *Hippocampus*, *12*(3), 325-340.
- Mayes, A., Montaldi, D., & Migo, E. (2007). Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(3), 126-135.
- McElree, B., Dolan, P. O., & Jacoby, L. L. (1999). Isolating the contributions of familiarity and source information to item recognition: A time course analysis. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, *25*(3), 563.
- McKenna, P., & Gerhand, S. (2002). Preserved semantic learning in an amnesic patient. *Cortex*, *38*(1), 37-58.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*(7), 939-939.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *7*(3), 263-269.
- McLean S.(1992). Is it dementia? *Aust Fam Physician*. *21*(12):1762-8, 1772-4.
- Meunier, Martine, Bachevalier, J., Mishkin, M., & Murray, E. A. (1993). Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *The Journal of Neuroscience*, *13*(12), 5418-5432.
- Meunier, M., Hadfield, W., Bachevalier, J., & Murray, E. A. (1996). Effects of rhinal cortex lesions combined with hippocampectomy on visual recognition memory in rhesus monkeys. *Journal of Neurophysiology*, *75*(3), 1190-1205.
- Meunier, M., & Barbeau, E. (2013). Recognition memory and the medial temporal lobe: From monkey research to human pathology. *Revue Neurologique*.
- Mickes, L., Wais, P. E., & Wixted, J. T. (2009). Recollection Is a Continuous Process Implications for Dual-Process Theories of Recognition Memory. *Psychological Science*, *20*(4), 509-515.

- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, *42*(1), 85-94.
- Minoshima, S., Foster, N. L., Sima, A. A., Frey, K. A., Albin, R. L., & Kuhl, D. E. (2001). Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Annals of neurology*, *50*(3), 358-365.
- Mirra, S. S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S. M., Crain, B. J., Brownlee, L. M., ... & Berg, L. (1991). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, *41*(4), 479-479.
- Mishkin, M. (1972). Cortical visual areas and their interactions. In *Brain and human behavior* (pp. 187-208). Springer Berlin Heidelberg.
- Mishkin, M., & Delacour, J. (1975). An analysis of short-term visual memory in the monkey. *Journal of experimental psychology. Animal behavior processes*, *1*(4), 326-334.
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in neurosciences*, *6*, 414-417.
- Mishkin, M., Suzuki, W. A., Gadian, D. G., & Vargha-Khadem, F. (1997). Hierarchical organization of cognitive memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *352*(1360), 1461-1467.
- Montaldi, D., & Mayes, A. R. (2010). The role of recollection and familiarity in the functional differentiation of the medial temporal lobes. *Hippocampus*, *20*(11), 1291-1314.
- Montaldi, D., & Mayes, A. R. (2011). Familiarity, recollection and medial temporal lobe function: an unresolved issue. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(8), 339-340.
- Moser, M. B., & Moser, E. I. (1998). Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*, *8*(6), 608-619.
- Moser, E. I., Kropff, E., & Moser, M. B. (2008). Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu. Rev. Neurosci.*, *31*, 69-89.
- Mulligan, N., & Hirshman, E. (1995). Speed-accuracy trade-offs and the dual process model of recognition memory. *Journal of Memory and Language*, *34*(1), 1-18.
- Murray, E. A., & Mishkin, M. (1996). 40-minute visual recognition memory in rhesus monkeys with hippocampal lesions. In *Society for Neuroscience Abstracts* (Vol. 22, p. 281).

REFERENCES

- Murray, E. A., & Mishkin, M. (1998). Object recognition and location memory in monkeys with excitotoxic lesions of the amygdala and hippocampus. *The Journal of neuroscience*, *18*(16), 6568-6582.
- Murray, E. A., & Bussey, T. J. (1999). Perceptual-mnemonic functions of the perirhinal cortex. *Trends in cognitive sciences*, *3*(4), 142-151.
- Murray, E. A., & Wise, S. P. (2004). What, if anything, is the medial temporal lobe, and how can the amygdala be part of it if there is no such thing?. *Neurobiology of learning and memory*, *82*(3), 178-198.
- Murray, E. A., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2007). Visual Perception and Memory: A New View of Medial Temporal Lobe Function in Primates and Rodents*. *Annu. Rev. Neurosci.*, *30*, 99-122.
- Murray, E. A., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2007). Visual Perception and Memory: A New View of Medial Temporal Lobe Function in Primates and Rodents *.
Annual Review of Neuroscience, *30*(1), 99-122.
- Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *The Lancet Neurology*, *10*(9), 785-796.
- Nemanic, S. (2004). The Hippocampal/Parahippocampal Regions and Recognition Memory: Insights from Visual Paired Comparison versus Object-Delayed Nonmatching in Monkeys. *Journal of Neuroscience*, *24*(8), 2013-2026.
- Nestor, P. J., Scheltens, P., & Hodges, J. R. (2004). Advances in the early detection of Alzheimer's disease.
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., & Hodges, J. R. (2006). Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage*, *30*(3), 1010-1020.
- Nielsen, J. (1958). Amnesia for life experiences; report of three clinical cases. *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society*, *23*(4), 143.
- Norman, K. A., & O'Reilly, R. C. (2003). Modeling hippocampal and neocortical contributions to recognition memory: A complementary-learning-systems approach. *Psychological review*, *110*(4), 611-645.
- Ollat, H. (2008), La maladie d'Alzheimer et son diagnostic prédéméntiel. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats*. *35* :33-42

- O'Neil, E. B., Cate, A. D., & Köhler, S. (2009). Perirhinal cortex contributes to accuracy in recognition memory and perceptual discriminations. *The Journal of neuroscience*, *29*(26), 8329-8334.
- Onyper, S. V., Zhang, Y. X., & Howard, M. W. (2010). Some-or-none recollection: Evidence from item and source memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, *139*(2), 341-364.
- Parkinson, J. K., Murray, E. A., & Mishkin, M. (1988). A selective mnemonic role for the hippocampus in monkeys: memory for the location of objects. *The Journal of neuroscience*, *8*(11), 4159-4167.
- Parks, C. M. (2007). The role of noncriterial recollection in estimating recollection and familiarity. *Journal of Memory and Language*, *57*(1), 81-100.
- Parks, C. M., & Yonelinas, A. P. (2007). Moving beyond pure signal-detection models: Comment on Wixted (2007). *Psychological Review*, *114*(1), 188-201.
- Patwardhan, M. B., McCrory, D. C., Matchar, D. B., Samsa, G. P., & Rutschmann, O. T. (2004). Alzheimer Disease: Operating Characteristics of PET—A Meta-Analysis1. *Radiology*, *231*(1), 73-80.
- Penfield, W., & Milner, B. (1958). Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *Archives of Neurology and Psychiatry*, *79*(5), 475.
- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P., ... Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of Aging*, *25*(3), 303-310.
- Peters, J., Koch, B., Schwarz, M., & Daum, I. (2007). Domain-specific impairment of source memory following a right posterior medial temporal lobe lesion. *Hippocampus*, *17*(7), 505-509
- Peters, J., Thoma, P., Koch, B., Schwarz, M., & Daum, I. (2009). Impairment of verbal recollection following ischemic damage to the right anterior hippocampus. *Cortex*, *45*(5), 592-601.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, *56*(3), 303.
- Peterson, C., Parsons, T., & Dean, M. (2004). Providing misleading and reinstatement information a year after it happened: Effects on long-term memory. *Memory*, *12*(1), 1-13.

REFERENCES

- Pike, K. E., Savage, G., Villemagne, V. L., Ng, S., Moss, S. A., Maruff, P., ... & Rowe, C. C. (2007). β -amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, *130*(11), 2837-2844.
- Poppenk, J., & Moscovitch, M. (2011). A Hippocampal Marker of Recollection Memory Ability among Healthy Young Adults: Contributions of Posterior and Anterior Segments. *Neuron*, *72*(6), 931-937.
- Pruessner, J. C., Li, L. M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D. L., Kabani, N., ... & Evans, A. C. (2000). Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cerebral cortex*, *10*(4), 433-442.
- Pruessner, J. C., Köhler, S., Crane, J., Pruessner, M., Lord, C., Byrne, A., ... & Evans, A. C. (2002). Volumetry of temporopolar, perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortex from high-resolution MR images: considering the variability of the collateral sulcus. *Cerebral Cortex*, *12*(12), 1342-1353.
- Quamme, J. R., Yonelinas, A. P., & Norman, K. A. (2007). Effect of unitization on associative recognition in amnesia. *Hippocampus*, *17*(3), 192-200.
- Querbes, O., Aubry, F., Pariente, J., Lotterie, J. A., Démonet, J. F., Duret, V., ... & Celsis, P. (2009). Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain*, *132*(8), 2036-2047.
- Ranganath, C. (2004). Inferior Temporal, Prefrontal, and Hippocampal Contributions to Visual Working Memory Maintenance and Associative Memory Retrieval. *Journal of Neuroscience*, *24*(16), 3917-3925.
- Ranganath, Charan. (2010). A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory. *Hippocampus*, *20*(11), 1263-1290.
- Ratcliff, R. (1978). A theory of memory retrieval. *Psychological review*, *85*(2), 59-108.
- Ramon, M., Dricot, L., & Rossion, B. (2010). Personally familiar faces are perceived categorically in face-selective regions other than the fusiform face area. *European Journal of Neuroscience*, *32*(9), 1587-1598.
- Ridha, B. H., Anderson, V. M., Barnes, J., Boyes, R. G., Price, S. L., Rossor, M. N., ... & Fox, N. C. (2008). Volumetric MRI and cognitive measures in Alzheimer disease. *Journal of neurology*, *255*(4), 567-574.

- Rosch, E., Mervis, C. B., Gray, W. D., Johnson, D. M., & Boyes-Braem, P. (1976). Basic objects in natural categories. *Cognitive psychology*, 8(3), 382-439.
- Rosenbaum, R. S., Priselac, S., Köhler, S., Black, S. E., Gao, F., Nadel, L., & Moscovitch, M. (2000). Remote spatial memory in an amnesic person with extensive bilateral hippocampal lesions. *nature neuroscience*, 3(10), 1044-1048.
- Rosenbaum, R. S., Köhler, S., Schacter, D. L., Moscovitch, M., Westmacott, R., Black, S. E., ... Tulving, E. (2005). The case of K.C.: contributions of a memory-impaired person to memory theory. *Neuropsychologia*, 43(7), 989-1021.
- Ross, R. S., & Slotnick, S. D. (2008). The hippocampus is preferentially associated with memory for spatial context. *Journal of cognitive neuroscience*, 20(3), 432-446.
- Rotello, C. M., & Heit, E. (2000). Associative recognition: A case of recall-to-reject processing. *Memory & Cognition*, 28(6), 907-922.
- Rousselet, G. A., Macé, M. J. M., & Fabre-Thorpe, M. (2003). Is it an animal? Is it a human face? Fast processing in upright and inverted natural scenes. *Journal of Vision*, 3(6).
- Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., Pike, K., Savage, G., ... & Villemagne, V. L. (2007). Imaging β -amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68(20), 1718-1725.
- Rowe, C. C., Ellis, K. A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., ... & Villemagne, V. L. (2010). Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiology of aging*, 31(8), 1275.
- Rutishauser, U., Schuman, E. M., & Mamelak, A. N. (2008). Activity of human hippocampal and amygdala neurons during retrieval of declarative memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(1), 329-334.
- Saksida, L. M., & Bussey, T. J. (2010). The representational-hierarchical view of amnesia: Translation from animal to human. *Neuropsychologia*, 48(8), 2370-2384.
- Saling, M. M. (2009). Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain*, 132(3), 570-582.
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., ... & Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD A longitudinal study. *Neurology*, 69(19), 1859-1867.
- Sauvage, Magdalena M, Fortin, N. J., Owens, C. B., Yonelinas, A. P., & Eichenbaum, H. (2007). Recognition memory: opposite effects of hippocampal damage on recollection and familiarity. *Nature Neuroscience*, 11(1), 16-18.

REFERENCES

- Sauvage, M. M., Beer, Z., & Eichenbaum, H. (2010). Recognition memory: Adding a response deadline eliminates recollection but spares familiarity. *Learning & Memory*, 17(2), 104-108.
- Sauvage, M. M., Beer, Z., Ekovich, M., Ho, L., & Eichenbaum, H. (2010). The Caudal Medial Entorhinal Cortex: a Selective Role in Recollection-Based Recognition Memory. *Journal of Neuroscience*, 30(46), 15695-15699.
- Scheltens, P., Fox, N., Barkhof, F., & De Carli, C. (2002). Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *The Lancet Neurology*, 1(1), 13-21.
- Schott, J. M., Crutch, S. J., Frost, C., Warrington, E. K., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2008). Neuropsychological correlates of whole brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(6), 1732-1737.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1), 11.
- Serra, L., Bozzali, M., Cercignani, M., Perri, R., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2010). Recollection and familiarity in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 24(3), 316-326.
- Slotnick, S. D., & Dodson, C. S. (2005). Support for a continuous (single-process) model of recognition memory and source memory. *Memory & Cognition*, 33(1), 151-170.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380-1386.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1998). Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*, 8(3), 205-211.
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 279-306.
- Squire, L. R., Wixted, J. T., & Clark, R. E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(11), 872-883.

- Stark, C. E., & Squire, L. R. (2003). Hippocampal damage equally impairs memory for single items and memory for conjunctions. *Hippocampus*, *13*(2), 281-292.
- Starns, J. J., & Ratcliff, R. (2008). Two dimensions are not better than one: STREAK and the univariate signal detection model of remember/know performance. *Journal of Memory and Language*, *59*(2), 169-182.
- Sternberg, S. (1966). High-speed scanning in human memory. *Science*, *153*(3736), 652-654.
- Stoub, T. R., Bulgakova, M., Leurgans, S., Bennett, D. A., Fleischman, D., & Turner, D. A. (2005). MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease A longitudinal study. *Neurology*, *64*(9), 1520-1524.
- Suzuki, W. L., & Amaral, D. G. (1994). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology*, *350*(4), 497-533.
- Suzuki, W. A. (2009). Perception and the Medial Temporal Lobe: Evaluating the Current Evidence. *Neuron*, *61*(5), 657-666.
- Szelies, B., Mielke, R., Herholz, K., & Heiss, W. D. (1994). Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *91*(2), 131-139.
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., ... & Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, *63*(8), 916.
- Taylor, K. I., & Probst, A. (2008). Anatomic localization of the transentorhinal region of the perirhinal cortex. *Neurobiology of Aging*, *29*(10), 1591-1596.
- Tierney, M. C., Yao, C., Kiss, A., & McDowell, I. (2005). Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*, *64*(11), 1853-1859.
- Toth, J. P. (1996). Conceptual automaticity in recognition memory: Levels-of-processing effects on familiarity. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale*, *50*(1), 123.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A. M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., & Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *13*(1), 38-46.

REFERENCES

- Treves, T. A., Gadoth, N., Blumen, S., & Korczyn, A. D. (1995). Intravascular malignant lymphomatosis: a cause of subacute dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 6(5), 286-293.
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory¹. *Organization of memory*, 381-402.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there. *American Psychologist*, 40(4), 385-398.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*, 26(1), 1.
- Tulving, E., Hayman, C. G., & Macdonald, C. A. (1991). Long-lasting perceptual priming and semantic learning in amnesia: A case experiment. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 17(4), 595-617.
- Tulving, E. (1995). Organization of memory: Quo vadis. *The cognitive neurosciences*, 839-847.
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart?. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1413), 1505-1515.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual review of psychology*, 53(1), 1-25.
- Turriziani, P. (2004). Recognition memory for single items and for associations in amnesic patients. *Neuropsychologia*, 42(4), 426-433.
- Urcuioli, P. J., & DeMarse, T. (1994). On the relationship between differential outcomes and differential sample responding in matching-to-sample. *Journal of experimental psychology. Animal behavior processes*, 20(3), 249-263.
- van der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A., Fox, N. C., & Scheltens, P. (2011). Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ε4 allele. *Lancet neurology*, 10(3), 280.
- Vann, S. D., Tsivilis, D., Denby, C. E., Quamme, J. R., Yonelinas, A. P., Aggleton, J. P., ... & Mayes, A. R. (2009). Impaired recollection but spared familiarity in patients with extended hippocampal system damage revealed by 3 convergent methods. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(13), 5442-5447.

- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277(5324), 376-380.
- Varma, A. R., Snowden, J. S., Lloyd, J. J., Talbot, P. R., Mann, D. M. A., & Neary, D. (1999). Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 66(2), 184-188.
- Venneri, A., McGeown, W. J., Hietanen, H. M., Guerrini, C., Ellis, A. W., & Shanks, M. F. (2008). The anatomical bases of semantic retrieval deficits in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(2), 497-510.
- Visser, P. J., Verhey, F. R. J., Hofman, P. A. M., Scheltens, P., & Jolles, J. (2002). Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(4), 491-497.
- Voss, J. L., & Paller, K. A. (2010). Bridging divergent neural models of recognition memory: Introduction to the special issue and commentary on key issues. *Hippocampus*, 20(11), 1171-1177.
- Wais, P. E., Wixted, J. T., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2006). The hippocampus supports both the recollection and the familiarity components of recognition memory. *Neuron*, 49(3), 459.
- Wais, P. E., Mickes, L., & Wixted, J. T. (2008). Remember/know judgments probe degrees of recollection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(3), 400-405.
- Wais, P. E., Squire, L. R., & Wixted, J. T. (2010). In Search of Recollection and Familiarity Signals in the Hippocampus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(1), 109-123.
- Warrington, E. K., & Weiskrantz, L. (1982). Amnesia: a disconnection syndrome?. *Neuropsychologia*, 20(3), 233-248.
- Wixted, J. T., & Stretch, V. (2004). In defense of the signal detection interpretation of remember/know judgments. *Psychonomic Bulletin & Review*, 11(4), 616-641.
- Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2010). The role of the human hippocampus in familiarity-based and recollection-based recognition memory. *Behavioural Brain Research*, 215(2), 197-208.
- Wixted, J. T., Mickes, L., & Squire, L. R. (2010). Measuring recollection and familiarity in the medial temporal lobe. *Hippocampus*, 20(11), 1195-1205.

REFERENCES

- Wolk, D. A., Signoff, E. D., & DeKosky, S. T. (2008). Recollection and familiarity in amnesic mild cognitive impairment: A global decline in recognition memory. *Neuropsychologia*, *46*(7), 1965-1978.
- Wolk, D. A., & Dickerson, B. C. (2011). Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, *54*(2), 1530-1539.
- Wolk, D. A., Mancuso, L., Kliot, D., Arnold, S. E., & Dickerson, B. C. (2013). Familiarity-based memory as an early cognitive marker of preclinical and prodromal AD. *Neuropsychologia*, *51*(6), 1094-1102.
- Yonelinas, A. P. (1994). Receiver-operating characteristics in recognition memory: evidence for a dual-process model. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *20*(6), 1341.
- Yonelinas, A. P., & Jacoby, L. L. (1994). Dissociations of processes in recognition memory: Effects of interference and of response speed. *Canadian journal of experimental psychology= Revue canadienne de psychologie experimentale*, *48*(4), 516.
- Yonelinas, A. P., & Jacoby, L. L. (1996). Noncriterial recollection: Familiarity as automatic, irrelevant recollection. *Consciousness and cognition*, *5*(1), 131-141.
- Yonelinas, A. P. (1997). Recognition memory ROCs for item and associative information: The contribution of recollection and familiarity. *Memory & Cognition*, *25*(6), 747-763.
- Yonelinas, A. P., Kroll, N. E., Dobbins, I., Lazzara, M., & Knight, R. T. (1998). Recollection and familiarity deficits in amnesia: Convergence of remember-know, process dissociation, and receiver operating characteristic data. *Neuropsychology - New York*, *12*, 323-339.
- Yonelinas, A. P. (1999). The Contribution of Recollection and Familiarity to Recognition and Source-Memory Judgments: A Formal Dual-Process Model and an Analysis of Receiver Operating Characteristics. *Learning, Memory*, *25*(6), 1415-1434.
- Yonelinas, A. P., Aly, M., Wang, W.-C., & Koen, J. D. (2010). Recollection and familiarity: Examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus*, *20*(11), 1178-1194.
- Yovel, G., & Paller, K. A. (2004). The neural basis of the butcher-on-the-bus phenomenon: when a face seems familiar but is not remembered. *NeuroImage*, *21*(2), 789-800.
- Zola, S. M., Squire, L. R., Teng, E., Stefanacci, L., Buffalo, E. A., & Clark, R. E. (2000). Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *The Journal of Neuroscience*, *20*(1), 451-463.

- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., Rempel, N. L., Clower, R. P., & Amaral, D. G. (1992). Enduring memory impairment in monkeys after ischemic damage to the hippocampus. *The Journal of neuroscience*, *12*(7), 2582-2596.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Ramus, S. J. (1994). Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus*, *4*(4), 483-495.