



**HAL**  
open science

# Mémoire autobiographique et self dans la maladie d'Alzheimer : étude neuropsychologique et en neuro-imagerie

Nathalie Philippi

► **To cite this version:**

Nathalie Philippi. Mémoire autobiographique et self dans la maladie d'Alzheimer : étude neuropsychologique et en neuro-imagerie. Neurosciences. Université de Strasbourg, 2017. Français. NNT : 2017STRAJ011 . tel-01559072

**HAL Id: tel-01559072**

**<https://theses.hal.science/tel-01559072>**

Submitted on 10 Jul 2017

**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.

**ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ**

**U1114, Uds & INSERM ; UMR 7357, Uds & CNRS**

**THÈSE** présentée par :

**Nathalie PHILIPPI**

soutenue le : **03 février 2017**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : **Neurosciences cognitives**

**MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE ET SELF  
DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER :  
ETUDE NEUROPSYCHOLOGIQUE ET EN NEURO-IMAGERIE**

**THÈSE dirigée par :**

**Pr Liliann MANNING**

**Dr Frédéric BLANC**

Directeur, Université de Strasbourg

Co-directeur, Université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**Pr Francis EUSTACHE**

**Dr Christine BASTIN**

Ecole Pratique des Hautes Etudes

Université de Liège, Belgique

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

**Pr Jean-Christophe CASSEL**

**Pr Mathieu CECCALDI**

**Pr Krolak-Salmon**

Examineur interne, Université de Strasbourg

Examineur externe, Aix Marseille Université

Examineur externe, Université de Lyon



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Frédéric Blanc et Liliann Manning dans leur rôle de directeur de thèse, qui a dû nécessiter beaucoup de patience dans mon cas.

Merci Liliann d'avoir osé encadrer une neurologue pour une thèse en Neurosciences cognitives et de m'avoir fait profiter de votre expérience clinique, théorique et dans la recherche.

Frédéric, merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée dans la recherche comme dans la clinique. J'espère que nous pourrons encore collaborer longtemps dans les deux domaines.

Merci aux Pr Eustache, Dr Bastin, Pr Cassel et Pr Ceccaldi de me faire l'honneur de participer à mon jury et de se pencher sur mon travail. Un remerciement tout particulier va au Dr Bastin, qui a accepté de venir depuis Liège pour être rapporteur suite à un désistement, en nous évitant fort opportunément d'avoir à décaler la date de soutenance.

Je tiens aussi à remercier Joël Ménard pour son soutien et son implication dans la maladie d'Alzheimer en France. Je n'aurais pas imaginé que la rencontre de l'Alzheimerologie et de la Néphrologie puisse être aussi enrichissante !

Ce travail a été débuté dans le cadre d'un poste de CCA du Plan Alzheimer et rendu possible grâce à un financement « Appel à projet Jeunes Chercheurs » (APJ) de la GIRCI Est 2012. Un financement a également été obtenu pour le stage de Master 2 de Hédi Ben Malek grâce à la Fondation Université de Strasbourg. Nous sommes très reconnaissants pour l'ensemble de ces financements.

Merci aux collaborateurs d'ICube et du laboratoire de Neuropsychologie et Physiopathologie de la Schizophrénie. Je regrette de ne pas pouvoir y passer plus de temps en raison de l'activité clinique.

Un remerciement tout particulier va à Anne Botzung. Merci « viel mals » Anne pour ton aide tout au long de ce travail, qui va de la passation des évaluations, à l'interprétation des résultats, la rédaction d'article, jusqu'à la relecture « on line et H24 » de mon manuscrit ! Et toujours dans la bonne humeur, ce qui est bien appréciable. Ne change pas !

Dans la veille aux fautes et aux coquilles, je remercie aussi vivement Jenny Kemp, Mathias Bilger, Emmanuelle Ehrhard, Laetitia Monjoin, et Hervé Maurin. Jenny, j'ai découvert tes talents d'éditrice avec ta relecture des deux dernières études, je t'enverrai désormais tous mes articles à relire !

Merci à Hédi Ben Malek : Cher Hédi, je n'aurais pu espérer tomber sur meilleur étudiant lors de ton stage de M2. Je te souhaite beaucoup de réussite dans tes recherches et dans ta vie personnelle, en commençant par une première ligne sympathique dans ton pubmed pour notre article sur les SDM !

Merci à Fabrice Berna pour ses précieux conseils dans le domaine des SDMs et pour m'avoir fait découvrir le modèle de Prebble.

Un grand merci à Vincent Noblet pour son rôle central dans le traitement d'image et ses scripts magiques : Vincenzo, tu es formidable, toujours fiable et serviable. J'espère pouvoir continuer longtemps à travailler avec toi. Je trouve pour ma part nos derniers résultats sur le Self prometteurs !

Merci aussi à Felix Renard, le futé qui a su debugger l'analyse de forme et relever le défi d'y intégrer des corrélations comportementales. 2017 sera l'année où nous finaliserons ce papier sur la « chronotopie ».

Merci aussi à Dan Roquet pour sa motivation dans l'analyse de la connectivité fonctionnelle. Le timing était trop serré pour l'intégrer dans la thèse mais je pense qu'on aura l'occasion de faire un beau papier une fois les inclusions terminées d'ici 2018 !

Merci aux autres spécialistes de l'image qui ont également collaboré : François Rousseau, Giorgos Sfikas, Christian Heinrich, Stéphane Kremer, Paulo Loureiro de Sousa, Jean-Paul Armspach.

Merci à la « hotline Statistica », à savoir Olivier Després qui m'aide dans les analyses statistiques depuis mon M2 jusqu'à tout récemment. Olive, je te suis très reconnaissante pour toute l'aide que tu m'as apportée. Merci aussi à Eric Sauleau de m'avoir aidée à percer le mystère des analyses corrélationnelles avec covariables multiples.

Pour leur soutien logistique, merci également à Corine Marrer, Mélanie Stackfleth, Barbara Jung, Laetitia Berly, Ouafaa Aberkane. Ma reconnaissance va tout particulièrement à Cindy Schmitz qui a accepté de faire des dizaines d'heures sup. pour taper des km de souvenirs ! Merci aussi à Alban Simon pour son aide dans le domaine de l'informatique, en particulier pour les références bibliographiques et notamment ce précieux tuyau « filetype.pdf ».

Merci aux cliniciens acharnés, précieux recruteurs de patients et sujets sains âgés : Benjamin Cretin, Catherine Demuynck, Pierre Antony, Catherine Martin-Hunyadi, Marie Noblet-Dick, Martial Malaret, Dominique Wittersheim ; mais aussi Marjorie Fritsch, Frédérique Ostre, Cindy Mathis and the "Centre d'investigation Clinique". Je compte encore sur vous pour l'année qui vient afin de finaliser ce travail ! En plus de votre aide dans le recrutement, j'apprécie beaucoup de travailler à vos côtés. Catherine, merci pour ta présence bienveillante en HDJ, de me faire bénéficier de ton immense expérience médicale et de m'initier à la pensée gériatrique. Yo Bpenji ! je suis donc ravie de travailler à tes côtés, bénéficier de ton savoir encyclopédique, de tes talents de « gueti retter » et de tes jokes piquantes ! Pourvue que ça puisse durer !

Je suis particulièrement reconnaissante envers les patients qui ont accepté de se prêter à cette étude, aux sujets sains, ainsi qu'à leurs proches. Les écouter relater leurs souvenirs ou se défendre de les oublier amène bien plus souvent à constater la persistance d'une identité personnelle, plutôt qu'à mesurer un déficit.

Pour mon équilibre personnel, merci à mes amis qui m'ont supportée malgré mon manque de disponibilité et pour l'équilibre apporté par les sessions grimpes, cuisine, concerts... Merci notamment à Mélanie pour ce trek au Népal qui m'a permis de prendre de la hauteur sur les choses.

Merci surtout aux membres de ma famille pour leur soutien inconditionnel, Olivier, Simona, Anaïs et Victor, et tout particulièrement à mes parents qui m'ont toujours donné la possibilité de me consacrer à mes études sans pression. Mon cher Papa, ma chère Maman, ça y est, en 2017, à 35 ans, je ne serai enfin plus étudiante ! 😊

Je tiens aussi à saluer l'effort inouï que font certains auteurs dans leur travail de revue, de méta-analyse, ou encore de modélisation (Conway, Prebble, Svoboda, Holland & Kensinger, Northoff, Martinelli, van der Meer, Buckner, Renoult, Caddel & Clare, Souchay...) et sur lesquels la partie théorique de ce travail repose.

## Liste des abréviations

MA : maladie d'Alzheimer

MCI : mild cognitive impairment

MCL : maladie à corps de Lewy

MMSE : Mini-Mental State Examination

CDR : Clinical Dementia Rating-scale

GDS : Geriatric Depression Scale

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRMf : IRM fonctionnelle

VBM : Voxel-based morphometry

TEP : tomographie par émission de positons

LCR : liquide céphalo-rachidien

MAB : mémoire autobiographique

SDMs : Self-Defining Memories

SC : Self-conceptuel

AI : Autobiographical Interview

TCm : Test de Crovitz modifié

TST : Twenty Statement Test

TSCS-II : Tennessee Self-concept Scale II

cPFm : cortex préfrontal médian



# Table des matières

INTRODUCTION GENERALE .....	1
Partie théorique : Mémoire autobiographique et Self dans la maladie d'Alzheimer .....	5
1. Maladie d'Alzheimer .....	5
1.1. Physiopathologie .....	6
1.1.1. Neuropathologie .....	6
1.1.1.1. Lésions caractéristiques : .....	6
1.1.1.2. Evolution des lésions : .....	7
1.1.2. Facteurs de risque et facteurs protecteurs .....	8
1.1.2.1. Facteurs génétiques : .....	8
1.1.2.2. Facteurs de risque non génétiques : .....	8
1.1.3. L'hypothèse amyloïde .....	9
1.1.3.1. La cascade amyloïde : .....	9
1.1.3.2. Modèle temporel de la maladie d'Alzheimer : .....	10
1.2. Manifestations cliniques et marqueurs paracliniques .....	11
1.2.1. Manifestations cliniques .....	11
1.2.1.1. Troubles cognitifs : .....	11
1.2.1.2. Troubles psycho-comportementaux : .....	11
1.2.1.3. Stades de la maladie : .....	12
1.2.2. Marqueurs de tauopathie ou de neurodégénérescence .....	12
1.2.2.1. Imagerie structurelle : .....	13
1.2.2.2. Imagerie fonctionnelle : .....	13
1.2.3. Marqueurs étiologiques .....	14
1.2.3.1. Biomarqueurs du LCR : .....	14
1.2.3.2. PET amyloïde : .....	14
1.3. Critères diagnostiques .....	15
1.3.1. Première révision des critères de MA en 2007 .....	15
1.3.2. Deuxième révision en 2011 .....	16
1.3.3. Critères de IGW-2 .....	16
Conclusion partie 1 : .....	17
2. Mémoire autobiographique et maladie d'Alzheimer .....	18
2.1. L'héritage de Tulving : la mémoire épisodique .....	18



2.1.1. Description de la mémoire autobiographique épisodique : .....	18
2.1.1.1. Définition de la mémoire épisodique : .....	18
2.1.1.2. Méthodes d'évaluation : .....	20
2.1.1.3. Phénoménologie de la Mab : .....	21
2.1.2. Mémoire autobiographique au cours du temps : .....	22
2.1.2.1. Mémoire autobiographique au cours du vieillissement normal : .....	22
2.1.2.2. Mémoire autobiographique au cours des maladies neuro-dégénératives .....	22
2.1.3. Mémoire autobiographique et émotions .....	24
2.1.3.1. Influence des émotions sur la mémoire autobiographique .....	24
2.1.3.2. Emotion et mémoire dans la maladie d'Alzheimer .....	24
2.2. De la sémantique dans les souvenirs autobiographiques .....	25
2.2.1. Le modèle de Conway : place à la composante sémantique .....	26
2.2.2. Sémantique personnelle et périodes de vie .....	27
2.2.2.1. Définition et méthodes d'évaluation .....	27
2.2.2.2. Sémantique personnelle dans les populations cliniques .....	28
2.2.3. Souvenirs sémantisés .....	29
2.2.3.1. Définition et méthodes d'évaluation .....	29
2.2.3.2. Souvenirs sémantisés dans les populations cliniques .....	30
2.3. Substrats anatomiques de la mémoire autobiographique .....	31
2.3.1. Hippocampe et voyage mental dans le temps : .....	32
2.3.1.1. Théories de la consolidation : .....	32
2.3.1.2. Imagerie fonctionnelle chez les sujets sains : .....	33
2.3.1.3. Etudes corrélationnelles dans la MA : .....	34
2.3.2. Amygdale et composante émotionnelle de la mémoire autobiographique .....	35
2.3.2.1. Substrats anatomiques de la mémoire émotionnelle .....	35
2.3.2.2. Amygdale et mémoire émotionnelle dans la maladie d'Alzheimer .....	35
2.3.3. Néocortex temporal et composante sémantique de la mémoire autobiographique .....	36
2.3.3.1. Néocortex temporal dans les études cliniques : .....	36
2.3.3.2. Néocortex temporal en imagerie fonctionnelle chez les sujets sains : .....	37
2.3.3.3. Etudes corrélationnelles dans la MA : .....	38
Conclusion partie 2 : .....	38
3. Self et maladie d'Alzheimer .....	39
3.1. Aspects théoriques sur le Self et le lien avec la mémoire autobiographique .....	39

3.1.1. Définition du Self .....	39
3.1.1.1. Self au présent – Self à long terme : .....	40
3.1.1.2. Subjectivité-objectivité du Self : .....	40
3.1.1.3. Unicité et multiplicité du Self : .....	41
3.1.2. Modèle du Self (Prebble et al., 2013).....	42
3.1.3. Lien entre mémoire autobiographique et Self .....	44
3.1.3.1. Self et Mab épisodique : .....	44
3.1.3.2. Self et Mab sémantique : .....	46
3.1.3.3. Les souvenirs marquants pour le Self ou « Self Defining Memories » (SDMs) : .....	47
3.2. Evaluation du Self dans les populations cliniques.....	48
3.2.1. Outils d'évaluation : .....	48
3.2.2. Etudes de cas.....	49
3.2.2.1 Self-conceptuel : .....	50
3.2.2.2. Sens subjectif de soi : .....	50
3.2.3. Maladies neurodégénératives.....	51
3.2.3.1. Etudes qualitatives du Self dans la MA : .....	51
3.2.3.2. Etudes quantitatives du Self dans la MA : .....	52
3.2.3.3. Lien entre Self et mémoire autobiographique dans la MA : .....	53
3.2.3.4. Le Self dans les autres maladies neurodégénératives .....	54
3.3. Substrats anatomiques du Self.....	55
3.3.1. Substrats anatomiques du Self selon le type de tâche impliquée .....	56
3.3.1.1. Traitement de la référence à Soi dans la Mab : .....	56
3.3.1.2. Substrats anatomiques du Self conceptuel : .....	57
3.3.1.3. Substrats anatomiques du sens subjectif de soi au moment présent : .....	58
3.3.2. Le Self et la ligne corticale médiane .....	60
3.3.2.1. Ligne corticale médiane et projection de soi : .....	60
3.3.2.2. Gradient antéro-postérieur : .....	60
3.3.2.2. Dichotomie ventrale-dorsale au sein du cortex préfrontal médian : .....	61
3.3.3. Lien avec le réseau par défaut.....	63
3.3.3.1. Découverte du réseau par défaut : .....	63
3.3.3.2. Etude de connectivité fonctionnelle du réseau par défaut : .....	64
3.3.3.3. Réseau par défaut dans la maladie d'Alzheimer : .....	64
Objectifs & Hypothèses : .....	69

Objectifs : .....	69
Partie I : Etude de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer .....	69
Partie II : Etude du Self dans la maladie d'Alzheimer .....	69
Hypothèses : .....	70
Partie I : Etude de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer .....	70
Partie II : Etude du Self dans la maladie d'Alzheimer .....	70
Méthodologie générale .....	71
Partie I : Etude de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer .....	71
Partie II : Etude du Self dans la maladie d'Alzheimer .....	71
Partie expérimentale .....	75
Partie I : Etude de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer .....	75
I.1. Evaluation globale du déficit en mémoire autobiographique dans la MA : étude neuropsychologique et de volumétrie par VBM (Philippi et al., PONE 2012).....	75
I.2. Différents profils d'atteinte temporelle de la composante épisodique et sémantisée de la mémoire autobiographique : étude neuropsychologique et volumétrique (Philippi et al. Behavioural Neurology 2015).....	89
I.3. Hippocampe gauche et voyage mental dans le temps : support de la chronesthésie ? (Non publié, en Français) .....	105
I.4. Déficit spécifique de la composante émotionnelle lié à l'atteinte amygdalo-hippocampique droite (Philippi et al., Frontiers in Aging Neuroscience 2015).....	113
Partie II : Etude du Self dans la maladie d'Alzheimer .....	125
II.1. Cas unique de perte des souvenirs personnels et d'altération du Self au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer : étude neuropsychologique et en neuroimagerie (Philippi et al., soumis). .....	125
II.2. Etude des souvenirs définissant-le-soi dans la maladie d'Alzheimer (Ben Malek et al., soumis) .....	151
II.3. Le Self dans la maladie d'Alzheimer : étude neuropsychologique (Non publié, en Français) .....	177
II.4. Le Self dans la maladie d'Alzheimer : étude en neuroimagerie volumétrique (Non publié, en Français) .....	203
Discussion générale & Conclusions .....	227
Références.....	233
Annexes .....	259

*Note : Les études qui ont fait l'objet de publications (I.1., I.2. et I.4.) sont présentées dans leur format de publication en anglais. Chaque étude est introduite par un synopsis qui est référencé dans la table des matières. Nous avons adopté la même présentation pour les études encore non publiées : elles sont également introduites par un synopsis et comportent un résumé. Les études II.1. et II.2. sont en cours de soumission dans une revue internationale. Pour les études I.3., II.3., II.4. qui sont à ce jour ni publiées ni soumises, nous avons conservé la langue Française et nous renvoyons le lecteurs à la fin du manuscrit pour les références bibliographiques.*

## Table des illustrations :

*Pour la version de diffusion du présent document, nous avons dénaturé volontairement les figures pour lesquels la diffusion aurait nécessité l'obtention préalable des auteurs/éditeurs.*

Figure 1 : Alois Alzheimer (gauche) et Augusta D. (droite) .....	5
Figure 2 : Lésions neuropathologiques de MA : A. Plaques amyloïdes ; B. Angiopathie amyloïde ; C. Dégénérescences neurofibrillaires, D. Illustrations originales d'Alois Alzheimer .....	6
Figure 3 : Progression des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires selon les stades de Braak & Braak, adapté à partir de Masters et al. (2015) .....	7
Figure 4 : Cascade amyloïde selon Selkoe & Hardy (2016) avec le rôle initiateur de la pathologie amyloïde (haut) par un excès de production dans les formes monogéniques (gauche) et par un défaut de clairance dans les formes sporadiques (droite), qui entraîneraient la pathologie neurofibrillaire en aval, et conséquemment le dysfonctionnement synaptique et la mort neuronale, et les symptômes cliniques (bas).....	9
Figure 5 : Modèle temporel de la maladie d'Alzheimer selon Jack et al. (2013) montrant l'évolution temporelle de différents marqueurs (de gauche à droite) : A $\beta$ 42 dans le LCR (violet), marquage au PET amyloïde (rouge), tau dans le LCR (bleu), hypométabolisme en imagerie fonctionnelle ou atrophie en imagerie structurale (orange), et déficit cognitif (vert) selon que le sujet ait un risque élevé ou faible de développer la maladie. ....	10
Figure 6 : Progression de l'atrophie cérébrale dans la MA selon McDonald et al. (2009).....	13
Figure 7 : Evolution du marquage en PiB parallèle à l'évolution neuropathologique (Rowe et al., 2007) .....	14
Figure 8 : Critères diagnostiques de 1984 à 2007 .....	15
Figure 9 : Principes des critères diagnostiques de MA proposés en 2011 .....	16
Figure 10 : Critères diagnostiques de MA proposés par l'IWG-2 (Dubois et al., 2014).....	17
Figure 11 : Modèle de mémoire du Self (Conway, 2009).....	26
Figure 12 : Substrats anatomiques de la mémoire autobiographique selon la méta-analyse de Svoboda et al. (2006) avec les régions clés activées dans la majorité des études (rouge), les régions secondaires (vert) et peu fréquemment rencontrées (bleu) .....	31
Figure 13 : Modèle du Self de Prebble et al. (2013) constitué d'une matrice à deux entrées avec un axe de subjectivité (horizontal) et un axe de temporalité (vertical) .....	42

Figure 14 : Régions impliquées dans la projection de soi (Buckner et al., 2008) .....	60
Figure 15 : Zones d'activation au sein du cPFm : EAM = Mab épisodique en rouge, SAM = sémantique en vert et CS en bleu) de Martinelli et al. (2013). .....	60
Figure 16 : Réseau par défaut représentant les régions les plus actives en condition passive (Buckner et al., 2008).....	64
Figure 17 : Schéma récapitulatif du Self représentant ses différentes composantes du selon leur caractéristiques principales (objectif - subjectif sur l'axe vertical, présent – à long terme sur l'axe horizontal, abstrait – proche de l'expérience sur la courbure).....	227
Figure 18 : Schéma récapitulatif des régions corticales impliqués dans les différentes composantes du Self, selon une organisation « modulaire ». Le sens subjectif de soi est représenté en bleu (niveau pré-réflexif en bleu foncé et niveau réflexif en bleu clair) et le SC en violet. La composante sémantique de la Mab se compose du module violet et orange. La Mab épisodique se compose des module violet, orange et jaune, ce dernier représentant les détails perceptifs, le contexte temporo-spatial et émotionnel qui lui sont spécifiques.....	229
Figure 19 : Evolution schématique du Self dans le cas de la maladie d'Alzheimer (A), dans le cas de Henry ou hypothétiquement de la dégénérescence lobaire fronto-temporale (B), de la démence sémantique (C) et de la maladie à corps de Lewy (D) .....	231

*Nous n'avons référencé ici que les illustrations de l'introduction et de la discussion. Pour la partie expérimentale, chaque étude possède sa numération propre pour les figures.*

## **Liste des annexes :**

Questionnaire d'anosognosie

Questionnaire de sémantique personnelle

## INTRODUCTION GENERALE

Si l'image populaire de la maladie d'Alzheimer (MA) correspond à un patient qui ne reconnaît plus ses proches, les proches sont en réalité souvent marqués par le fait qu'eux-mêmes ne reconnaissent plus la personne malade par rapport à l'image qu'ils avaient d'elle : « ce n'est plus le même », « elle est là sans être là ». La MA peut donc être considérée comme une maladie qui entraîne des bouleversements identitaires. Cette affection pose avec acuité la question de l'identité personnelle et de la conscience de soi (ou « Self ») qui concerne notamment la conscience des troubles ou l'anosognosie, largement étudiée par les jugements métacognitifs. L'ébranlement de la conscience de soi devient caricaturale aux stades avancés de la maladie où les patients ne reconnaissent plus leur propre image. Mais la conscience de soi ne se résume pas à l'anosognosie et à la reconnaissance de l'image spéculaire. A des stades moins avancés, cette affection se caractérise également par une amnésie qui dépasse l'amnésie antérograde et touche aussi la composante rétrograde des souvenirs. Avec la progression de l'amnésie et de la désorientation, le patient se trouve perdu dans un présent sans repère dans l'espace et le temps, ni attache avec le passé et l'avenir. C'est en particulier le lien qui existe entre les modifications identitaires subtiles des patients atteints de MA à des stades légers et la détérioration de la mémoire rétrograde autobiographique qui nous intéresse dans le présent travail. La MA est un modèle privilégié pour étudier le lien entre la mémoire autobiographique (Mab) et la conscience de soi, et leurs éventuels substrats anatomiques parmi les régions temporales internes et les régions du réseau par défaut qui sont précocement atteintes. L'objectif général de ce travail est d'étudier le Self dans la MA débutante ainsi qu'un potentiel lien entre sa détérioration et la perte des souvenirs autobiographiques. En plus de l'étude neuropsychologique de ces composantes, leurs substrats anatomiques seront explorés par une étude d'imagerie volumétrique, focalisée sur les structures temporales internes et la ligne corticale médiane.



**MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE ET SELF  
DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER :  
Partie Théorique**





## Partie théorique : Mémoire autobiographique et Self dans la maladie d'Alzheimer

### 1. Maladie d'Alzheimer

La MA est une affection neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par une détérioration progressive des fonctions cognitives et par des lésions neuropathologiques spécifiques. C'est la maladie neurodégénérative la plus fréquente et la première cause de démence. Elle a été décrite en 1907 par Alois Alzheimer chez la patiente Augusta D. (Figure 1) dans une forme



Figure 1 : Alois Alzheimer (gauche) et Augusta D. (droite)

rare présénile (Alzheimer, 1907). Alzheimer fait la description post-mortem des lésions neuropathologiques caractéristiques de la maladie : plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires. C'est Kraepelin qui en 1912 propose de nommer MA les démences rares du sujet jeune, par opposition aux démences dites « séniles ». Les études de neuropathologie ont ensuite montré que les mêmes lésions se retrouvent dans les démences « séniles » (Tomlinson et al., 1970). Elle est considérée comme la première cause de démence dont la fréquence augmente avec l'âge (Lobo et al., 2000). Actuellement, on estime qu'elle touche environ 5% des sujets de plus de 65 ans dans les pays dits « développés » et sa prévalence croît de façon exponentielle, jusqu'à toucher entre 25% et 40% des femmes de plus de 85 ans (Étude Eurodem dans Lobo et al., 2000 ; étude Paquid dans Ramarosan et al., 2003). On estime ainsi à plus de 600.000 le nombre de patients affectés en France. La maladie dans sa forme typique débute par des troubles de la mémoire puis s'étend aux fonctions dites « instrumentales » (langage, praxies, fonctions neuro-visuelles), mais il existe également des formes atypiques qui débutent par des troubles du langage (aphasies progressives primaires), des troubles neuro-visuels et praxiques (atrophie corticale postérieure), des troubles du comportement (variant frontal de MA). Le diagnostic repose sur l'interrogatoire, l'examen neuropsychologique et sur des examens paracliniques. Il s'agit d'examens d'imagerie morphologique, le plus souvent une IRM cérébrale, parfois d'imagerie fonctionnelle. Depuis le développement des biomarqueurs du LCR et des traceurs amyloïdes, les cliniciens et chercheurs ont accès à des marqueurs considérés comme étiologiques. Nous commencerons par aborder la physiopathologie de la MA, puis les manifestations cliniques et examens paracliniques, pour finalement aborder les critères diagnostiques de MA.

## 1.1. Physiopathologie

La physiopathologie de la MA est complexe, d'autant plus complexe si l'on s'intéresse à la forme sporadique liée à l'âge, où la maladie moins fréquemment pure. La compréhension de la physiopathologie se base sur les formes familiales monogéniques rares survenant chez des sujets jeunes, qui ont l'intérêt d'être plus pures, mais qui ne reflètent pas la complexité de la forme sporadique. Nous aborderons la neuropathologie, puis les facteurs de risque et facteurs protecteurs et finalement la théorie dominante de la cascade amyloïde.

### 1.1.1. Neuropathologie

La première description des lésions de la maladie a été faite par A. Alzheimer qui en a décrit les lésions caractéristiques (1907), puis la description plus formelle des critères de diagnostic neuropathologique a été faite par Braak & Braak (1991) avec l'évolution des lésions au cours du temps. Nous présenterons une forme simplifiée et stéréotypée de la MA typique, mais il faut souligner la complexité et la variabilité de la pathologie qui devrait nous inciter à la considérer comme un ensemble de syndromes clinico-pathologiques, plutôt qu'une maladie à part entière. On peut notamment citer l'existence de formes atypiques, plus fréquentes chez les sujets jeunes, et des formes mixtes qui correspondent à une réalité d'autant plus fréquente que les patients sont âgés (Rahimi & Kovacs, 2014).

#### 1.1.1.1. Lésions caractéristiques :

D'un point de vue macroscopique, on observe une atrophie cérébrale qui est liée à la perte neuronale et synaptique, et qui touche en particulier les structures temporales internes et les carrefours temporo-pariétaux. L'analyse microscopique (Figure 2) révèle la présence de dépôts de protéines amyloïdes et d'une pathologie neurofibrillaire associée à la protéine tau, caractéristiques de la pathologie (Duyckaerts et al., 1999). Les plaques séniles (2.A.) sont colorées par le rouge Congo et correspondent à un cœur de dépôts amyloïdes

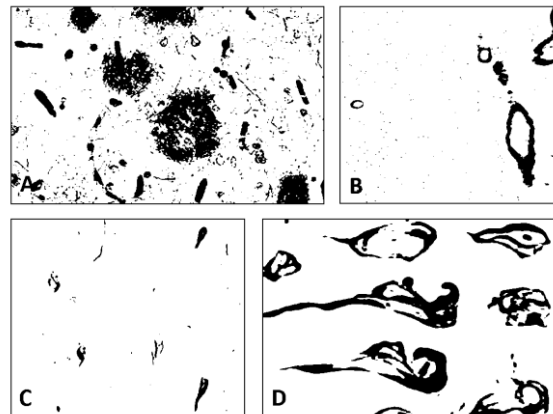


Figure 2 : Lésions neuropathologiques de MA : A. Plaques amyloïdes ; B. Angiopathie amyloïde ; C. Dégénérescences neurofibrillaires, D. Illustrations originales d'Alois Alzheimer

extracellulaires, formés de protéines amyloïdes sous forme fibrillaire structurées en feuillets  $\beta$ -plissés (« plaque primitive »), entourés d'une couronne de lésions neurofibrillaires tau (« plaque neuritique »). Si les anticorps anti-amyloïde ont permis de préciser la nature des plaques séniles, ils ont également mis en évidence la présence de dépôts diffus (Delaere et al., 1991) et de formes oligomériques solubles qui sont toxiques pour les synapses (Lacor et al., 2007). Une accumulation

anormale de protéine amyloïde est également présente dans la paroi des vaisseaux et constitue l'angiopathie amyloïde (2.B.). Mises à part les plaques neuritiques, la pathologie neurofibrillaire est intracellulaire, représentée par les dégénérescences neurofibrillaires dans les corps cellulaires et par les fibres tortueuses au niveau des prolongements. Les lésions neurofibrillaires sont constituées de protéine tau hyperphosphorylée (2.C. et 2.D.). A côté de ces lésions amyloïdes et tau, et parallèlement à la perte neuronale, une réaction gliale est également observée.

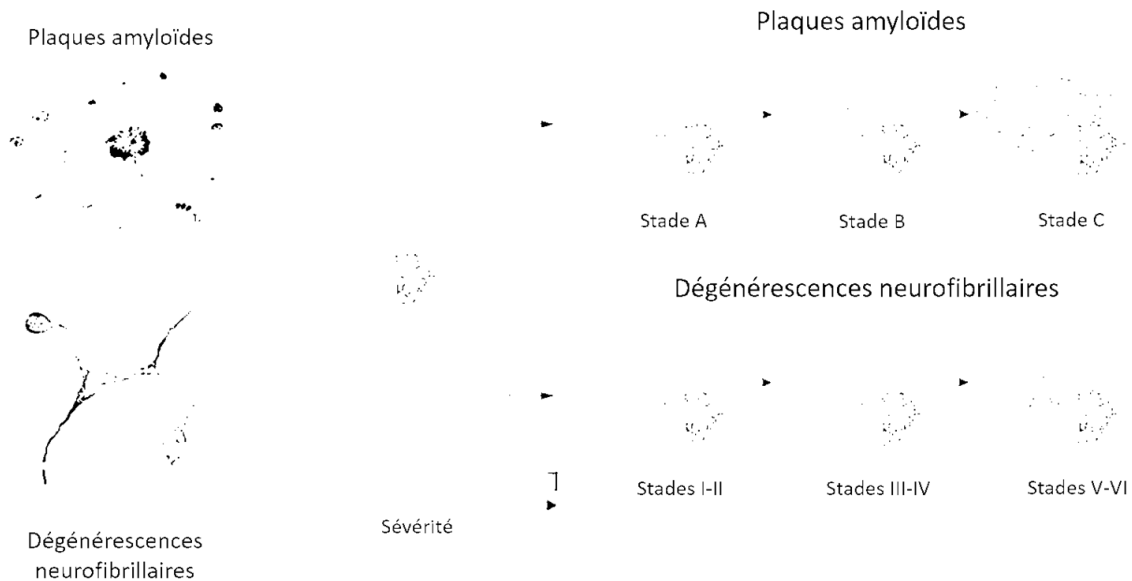


Figure 3 : Progression des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires selon les stades de Braak & Braak, adapté à partir de Masters et al. (2015)

#### 1.1.1.2. Evolution des lésions :

La distribution et la charge des dépôts amyloïdes (Figure 3) ne sont pas corrélées à la clinique (Braak & Braak, 1991). En revanche, c'est la distribution des dégénérescences neurofibrillaires (Figure 3), directement corrélée à l'atrophie, qui évolue parallèlement aux stades cliniques (Braak et al., 2006). Très tôt sont décrites des lésions typiques de la maladie chez des sujets asymptomatiques, suggérant qu'il existe des stades présymptomatiques (Knopman et al., 2003 ; Price & Morris, 1999), où les dégénérescences neurofibrillaires sont confinées au niveau du cortex entorhinal (stades I-II). Quand les lésions gagnent les régions limbiques de façon plus diffuse (stades III-IV) chez des sujets qui avaient des troubles cognitifs sans altération de l'autonomie. Les stades où les lésions atteignent le néocortex correspondent aux différents stades de démences, durant lesquels l'autonomie est progressivement altérée. Les dépôts amyloïdes sont détectés avant la pathologie neurofibrillaire et progressent selon une chronologie différente, moins stéréotypée et sans corrélation à la clinique, pour lesquelles plusieurs classifications ont été proposées. Contrairement à ce qui est observé dans la pathologie neurofibrillaire, les dépôts amyloïdes débutent dans le néocortex en épargnant les structures

temporales internes. Braak et Braak (1991) proposent une description débutant dans la partie basale du néocortex fronto-temporo-occipital (stade A), puis gagnant l'ensemble des aires associatives et dans une moindre mesure les structures temporales internes (stade B), et finalement, les cortex primaires et des régions sous-corticales telles que le cervelet, thalamus, striatum (Stade C). Thal et al. (2002) proposent plus de subdivisions : stade 1 néocortical, stade 2 allocortical, stade 3 sous-cortical, en ajoutant les stades 4 et 5 affectant les noyaux du tronc cérébral.

### 1.1.2. Facteurs de risque et facteurs protecteurs

#### 1.1.2.1. Facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques constituent une source importante pour comprendre la physiopathologie de la maladie, orientant en particulier vers un primum movens impliquant la protéine amyloïde. Il s'agit tout d'abord des rares formes monogéniques ou familiales (<1% des cas de MA), dont les mutations impliquent soit directement la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) soit son « processing » (protéines de la  $\gamma$ -sécrétase dans les mutations PS1 et PS2), entraînant une production de peptide amyloïde A $\beta$ 42 en excès. C'est aussi le cas dans la trisomie 21, où le développement précoce et systématique d'une MA est lié à la présence de la protéine APP en trois exemplaires sur le chromosome 21. Dans les formes sporadiques, au cours desquelles il existe un défaut de clairance de la protéine amyloïde (Mawuenyega et al., 2010), le principal facteur de risque génétique qui a été mis en évidence est l'allèle  $\epsilon$ 4 d'ApoE, qui compte pour 20% de la susceptibilité à la maladie (Farrer et al., 1997). Or ApoE est directement en rapport avec la clairance des peptides amyloïdes (Kim et al., 2009), comme c'est le cas d'autres gènes de susceptibilités (e.g. SORL1, CLU, PICALM) mis en évidence grâce aux études d'association pangénomiques ou « GWAS » (Lambert & Amouyel, 2011), alors que d'autres (e.g. CR1, TREM2, CD33) impliquent le système immunitaire (Van Cauwenberghe et al., 2016).

#### 1.1.2.2. Facteurs de risque non génétiques :

A côté des facteurs génétiques et de l'âge, plusieurs facteurs de risque sont reconnus ou suspectés tels que le sexe féminin après 80 ans, les facteurs de risque vasculaires (athérosclérose, lésions cérébro-vasculaires, maladies cardio-vasculaires, diabète, HTA, dyslipidémie, surcharge pondérale, syndrome d'apnée du sommeil, l'hyperhomocystéinémie), des facteurs toxiques (alcool, tabac, aluminium, pesticides et organophosphorés), nutritionnels (acides gras saturés), l'anxiété et la dépression, les traumatismes crâniens répétés, la sédentarité. Parmi les facteurs protecteurs reconnus ou suspectés, on note le niveau socio-éducatif par le biais de la réserve cognitive, une activité socio-professionnelle riche, une activité physique régulière voire la méditation, et des facteurs nutritionnels (régime méditerranéen, consommation de poisson, acides gras polyinsaturés, les vitamines B6/B9/B12, A/C/D/E) et pharmacologiques (œstrogènes, anti-inflammatoire non stéroïdiens, statines,

antihypertenseurs). Il s'agit souvent de facteurs de risque ou protecteurs de déclin cognitif en général non spécifiquement liés à la physiopathologie de la MA (e.g. revue dans Baumgart et al., 2015).

### 1.1.3. L'hypothèse amyloïde

#### 1.1.3.1. La cascade amyloïde :

Etant donné la présence caractéristique des dépôts amyloïdes et le rôle central de la protéine amyloïde conforté par la trisomie 21 et les formes monogéniques de MA, l'hypothèse prédominante pour le déclenchement de la maladie repose sur la « cascade amyloïde » (cf. Figure 4 ;Hardy & Higgins, 1992). La pathologie neurofibrillaire liée à la protéine tau ne serait qu'un processus d'aval. Il faut souligner que cette hypothèse est controversée, notamment en raison des nombreux échecs des thérapies anti-amyloïdes, des nombreux facteurs intervenants dans les formes sporadiques, la description récente des tauopathies liées à l'âge ou « PARTs » (Crary et al., 2014). Cependant, de nombreux arguments viennent soutenir cette hypothèse (revue dans Selkoe & Hardy, 2016), y compris l'efficacité suggérée de l'Aducanumab (Sevigny et al., 2016). Le peptide amyloïde Aβ42 est produit à partir du clivage de la protéine membranaire APP (Amyloid Precursor Protein) par coupures enzymatiques impliquant les β- et γ-sécrétases. C'est le peptide Aβ42, produit en excès (formes monogéniques) ou insuffisamment éliminé (formes sporadiques), qui va s'agrèger sous la forme de dépôts extracellulaires riches en feuillet β-plissés insolubles (plaques amyloïdes) et sous forme d'oligomère d'Aβ solubles. Ce sont les formes oligomériques qui entraineraient une toxicité synaptique directe et une altération de la balance kinase-phosphatase à l'origine de la pathologie neurofibrillaire. Les lésions neurofibrillaires sont en effet liées à une phosphorylation anormale de la protéine tau. Cette protéine favorise l'assemblage et la stabilité des microtubules à l'état normal, jouant un rôle fondamental dans le transport axonal et l'architecture neuronale. A l'état hyperphosphorylé, la protéine tau va se désolidariser des microtubules qui sont alors déstabilisés, et entraîne dysfonction synaptique et mort neuronale, corrélée à l'atrophie cérébrale et à la clinique.

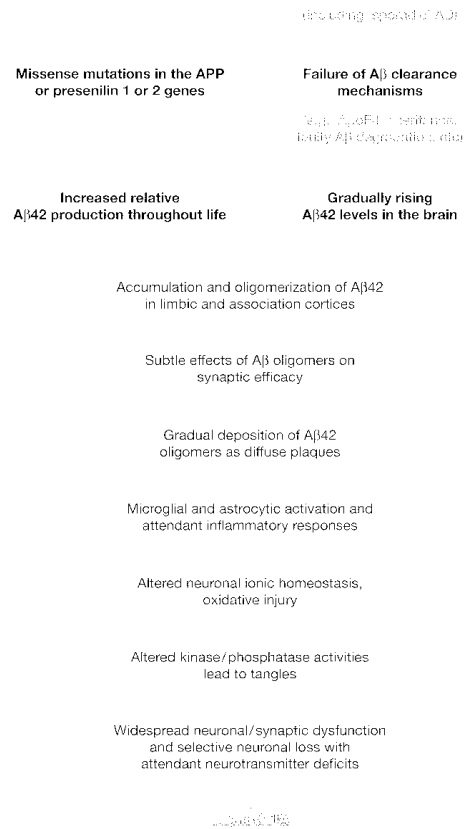


Figure 4 : Cascade amyloïde selon Selkoe & Hardy (2016) avec le rôle initiateur de la pathologie amyloïde (haut) par un excès de production dans les formes monogéniques (gauche) et par un défaut de clairance dans les formes sporadiques (droite), qui entraineraient la pathologie neurofibrillaire en aval, et conséquemment le dysfonctionnement synaptique et la mort neuronale, et les symptômes cliniques (bas).

1.1.3.2. *Modèle temporel de la maladie d'Alzheimer :*

Le modèle temporel d'évolution de la MA (Figure 5) proposé par Jack et al. (2010) est conforté par les études des biomarqueurs cliniques (cf. § 1.2.1.) et paracliniques (cf. § 1.2.2. et § 1.2.3.). En accord avec l'hypothèse amyloïde, ce sont les anomalies liées à la pathologie amyloïde qui apparaissent en premier, avant le début des symptômes, mesurées par les biomarqueurs dit « étiologiques » (dosage du peptide A $\beta$ 42 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et charge amyloïde mesuré en tomographie par émission de positons (TEP), pour finalement atteindre un plateau à la phase symptomatique. Ce n'est que dans un second temps qu'apparaissent les anomalies médiées par la pathologie tau, mesurées par les biomarqueurs dits « neurodégénératifs » liés au dysfonctionnement synaptique et à la perte neuronale (dosage de la protéine tau dans le LCR, hypométabolisme en imagerie fonctionnelle, atrophie en imagerie structurale). Il s'en suit l'installation de la symptomatologie clinique avec le déclin cognitif au stade de troubles cognitifs légers puis la perte d'autonomie au stade de démence.

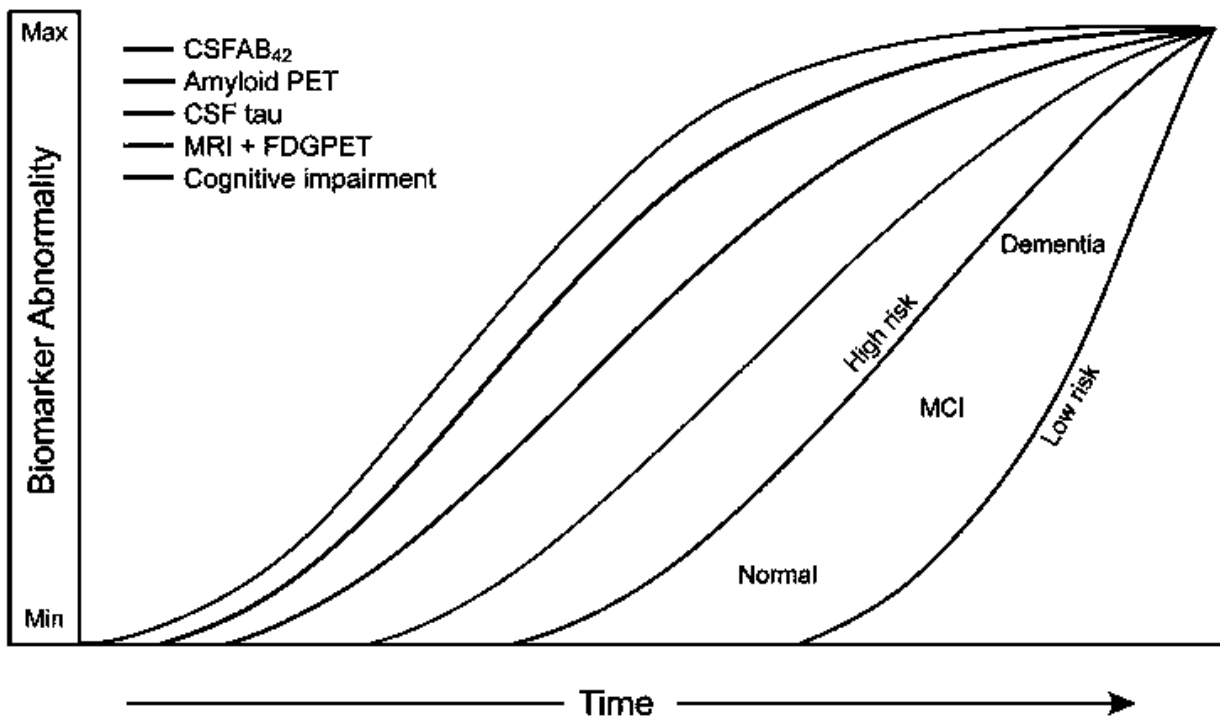


Figure 5 : *Modèle temporel de la maladie d'Alzheimer selon Jack et al. (2013) montrant l'évolution temporelle de différents marqueurs (de gauche à droite) : A $\beta$ 42 dans le LCR (violet), marquage au PET amyloïde (rouge), tau dans le LCR (bleu), hypométabolisme en imagerie fonctionnelle ou atrophie en imagerie structurale (orange), et déficit cognitif (vert) selon que le sujet ait un risque élevé ou faible de développer la maladie.*

## 1.2. Manifestations cliniques et marqueurs paracliniques

Directement en lien avec la progression de la pathologie tau, la MA se manifeste par un déclin cognitif progressif, associé à des manifestations psycho-comportementales fréquentes et une perte d'autonomie.

### 1.2.1. Manifestations cliniques

#### 1.2.1.1. *Troubles cognitifs :*

Dans sa forme typique, la MA débute par des troubles de la mémoire épisodique, plus flagrants pour sa composante antérograde mais qui existent également dans sa composante rétrograde (cf. § 2.1.2.2.). Il s'agit typiquement d'un syndrome d'amnésie hippocampique ou temporal interne, qui peut être objectivé par un déficit de mémoire antérograde non sensible à l'indiçage, tel qu'il peut être évalué par le RLRI16 (Sarazin et al., 2007) ou un déficit de reconnaissance en mémoire visuelle à la DMS48 (Barbeau et al., 2008) dès le stade de troubles cognitifs légers (Philippi et al., 2016). Si la plainte vient régulièrement de l'entourage aux stades de démence, les patients sont généralement conscients de leurs troubles aux stades débutants et peuvent se plaindre d'oublier les informations récentes. L'étude PAQUID (Amieva et al., 2008) a également mis en évidence l'intérêt d'un test de fluence catégorielle, le Set test d'Isaacs (Isaacs & Kennie, 1973) pour le dépistage précoce. Il s'associe rapidement au syndrome amnésique des difficultés d'orientation temporelle et spatiale. Avec la progression de la neurodégénérescence vers les aires associatives, la composante rétrograde de la mémoire est de plus en plus touchée par l'atteinte de la mémoire sémantique et apparaissent des troubles des fonctions dites « instrumentales » (langage, praxies, gnosies, calcul, fonctions visuo-spatiales et visuo-constructives) et des fonctions exécutives (jugement, pensée abstraite, raisonnement). Il faut signaler l'existence de forme clinico-pathologiques atypiques qui concernent environ 10% des malades, plus volontiers jeunes, et qui peuvent débiter par des troubles du langage (aphasies progressives primaires, en particulier dans sa forme logopénique), des troubles neuro-visuels et praxiques (atrophies corticales postérieures), des fonctions exécutives (variant frontal de MA). Cette dernière se manifeste plus particulièrement par des troubles comportementaux.

#### 1.2.1.2. *Troubles psycho-comportementaux :*

Les troubles psycho-comportementaux sont fréquents au cours de l'évolution de la maladie (revue dans Cerejeira et al., 2012), détectés en interrogeant les proches, éventuellement mesurés par des outils tels que l'inventaire neuropsychiatrique (Cummings, 1997). Certaines manifestations telles que l'anxiété, l'irritabilité, la dysphorie voire la dépression, et l'apathie peuvent apparaître précocement, dès les stades de troubles cognitifs légers. L'anosognosie est classique et nous intéressera particulièrement dans la mesure où elle est directement liée à l'altération du Self (voir § 3.2.3.). Des



idées délirantes peuvent également survenir en cours d'évolution souvent alimentés par les oublis et les pertes liés à la maladie. Des hallucinations peuvent également survenir en cours d'évolution, bien qu'elles soient moins classiques que dans la maladie à corps de Lewy (McKeith et al., 2005) et puissent être le témoin de l'association des deux pathologies (Toledo et al., 2013). Agitation, agressivité et comportement de déambulation peuvent également venir compléter le tableau clinique à des stades avancés de la maladie. Des symptômes frontaux, tels que désinhibition, impulsivité, psychorigidité, comportements répétitifs (...), classiques dans les dégénérescences lobaires fronto-temporales de forme comportementale (Rascovsky et al., 2011), sont peu fréquents dans la MA mais peuvent exister dans les formes frontales ou évoluées. Les troubles du sommeil sont fréquents, à l'extrême peut s'installer une inversion du rythme nyctéméral.

#### *1.2.1.3. Stades de la maladie :*

Pendant longtemps le diagnostic de la maladie n'était fait qu'au stade de démence (DSM-IV), quand l'autonomie est altérée, par opposition aux troubles cognitifs légers (Petersen et al., 1999). Depuis la révision du DSM (DSM-5), le terme « troubles neurocognitifs majeurs » vient remplacer le terme de « démence » et les troubles cognitifs légers ont été intégrés sous le terme de troubles neurocognitifs légers. La phase démentielle est subdivisée en plusieurs stades qui peuvent être évalués par le score au MMSE (Folstein et al., 1975) et la CDR (Hughes et al., 1982) : démence légère (MMSE 20 – 26 et/ou CDR à 1), démence modérée à modérément sévère (MMSE 10 – 19 et/ou CDR à 2), démence sévère à très sévère (MMSE < 10 et/ou CDR à 3). L'évolution se fait vers l'aggravation progressive, avec une durée variable selon les individus, considérée aux alentours de 7 à 10 ans quand le diagnostic est fait au stade de démence. Avec les progrès diagnostiques liés à l'apparition de biomarqueurs de la MA, le diagnostic est fait de plus en plus souvent au stade de troubles cognitifs légers (MCI pour « mild cognitive impairment », Petersen et al., 1999) durant lequel l'autonomie est préservée (CDR à 0,5). C'est en particulier la forme amnésique de troubles cognitifs légers (aMCI, Petersen, 2004) qui est à risque d'évolution vers une MA (Jicha et al., 2006). Aux stades prédéméntiels, on décrit également le stade de troubles cognitifs subjectifs (Jessen et al., 2014), et les stades précliniques (Dubois et al., 2010 ; Sperling et al., 2011) chez des sujets asymptomatiques ayant des stigmates d'amyloïdopathie, ou d'amyloïdopathie associée à des signes de neurodégénérescence, ou encore chez des porteurs asymptomatiques d'une mutation monogénique. Les stades précliniques sont uniquement considérés à des fins de recherche, pour améliorer la compréhension de la physiopathologie de la maladie et pour la recherche thérapeutique.

#### **1.2.2. Marqueurs de tauopathie ou de neurodégénérescence**

La clinique est corrélée à la perte synaptique, à l'atrophie cérébrale, à l'évolution des dégénérescences neurofibrillaires (Gomez-Isla et al., 1997 ; Serrano-Pozo et al., 2011 ; Terry et al., 1991).

### 1.2.2.1. Imagerie structurelle :

L'atrophie globale suit la progression des dégénérescences neurofibrillaires : régions temporales internes, gyri temporaux inférieurs et moyens, cingulum postérieur, cortex pariétal inférieur et précuneus au stade MCI (McDonald et al., 2009 ; Thompson et al., 2003) ; l'atrophie de ces régions s'accélère ensuite lors de la conversion en démence (Chetelat et al., 2005) pour gagner l'ensemble des cortex associatifs (Figure 6). L'évaluation de l'atrophie hippocampique est le marqueur d'imagerie le plus classiquement étudié chez les patients atteints de MA (Scheltens et al., 1992) et constitue un marqueur de progression clinique (Jack et al., 2004 ; Silbert et al., 2003). L'atrophie hippocampique est également présente chez les patients MCI (Jack et al., 1999), prédictif de la conversion en démence de type Alzheimer (Jack et al., 2005). Si la sensibilité et la spécificité de ce marqueur sont intéressantes (Frisoni et al., 2013), il est également présent dans d'autres pathologies (Barkhof et al., 2007 ; Jack et al., 2002). Egalement décrite chez des sujets sains, l'atrophie hippocampique est prédictive de l'évolution vers des troubles cognitifs légers (Jack et al., 2005). Dans les stades précliniques de MA, elle se caractérise par une progression plus rapide (Knopman et al., 2013) qui précède l'évolution clinique (Chan et al., 2003). Chronologiquement, l'atrophie est précédée par l'hypométabolisme en PET (Bateman et al., 2012 ; Jack et al., 2011).

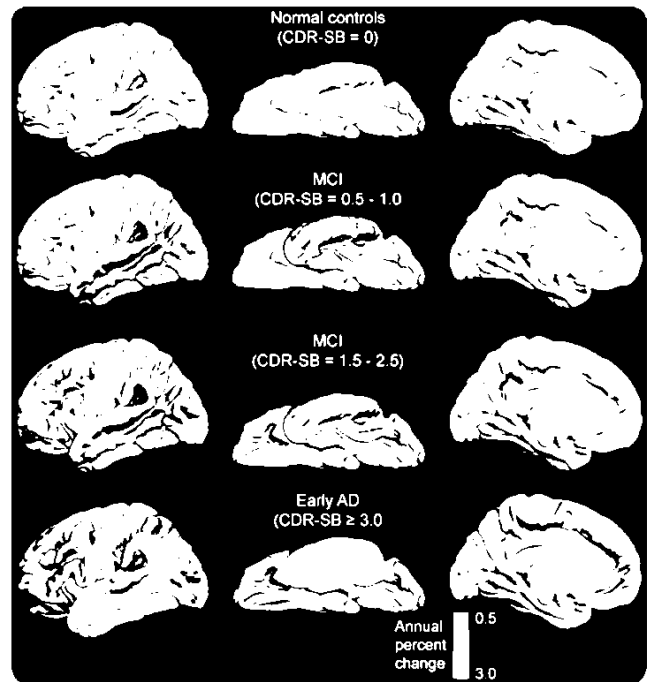


Figure 6 : Progression de l'atrophie cérébrale dans la MA selon McDonald et al. (2009)

### 1.2.2.2. Imagerie fonctionnelle :

La MA se caractérise par un hypométabolisme cingulaire postérieur et temporo-pariétal qui suit l'évolution clinique (Jagust et al., 1997 ; Minoshima et al., 1997) et qui constitue un marqueur sensible et spécifique au stade de démence et au stade MCI (Frisoni et al., 2013). Déjà présent aux stades présymptomatiques (Bateman et al., 2012), l'hypométabolisme de ces régions est prédictif de la conversion en démence (Chetelat et al., 2003 ; Yuan et al., 2009). L'hypométabolisme est consécutif à des phénomènes de déconnection à distance et précède l'atrophie. En particulier, l'hypométabolisme du cortex cingulaire postérieur apparaît corrélé à l'atrophie hippocampique et à la réduction des faisceaux de substance blanche reliant ces régions (Chetelat et al., 2008 ; Villain et al., 2010). En IRMf, le « réseau par défaut » (Raichle et al., 2001) est perturbé dans la MA (Greicius et al., 2004), avec

notamment une baisse de la connectivité de l'ensemble cortex cingulaire postérieur/rétrosplénial et hippocampe, dès les stades précliniques (Sheline & Raichle, 2012). Etant donné son lien étroit avec le Self, le « réseau par défaut » sera abordé dans le chapitre consacré au Self (cf. § 3.3.3.3.).

### 1.2.3. Marqueurs étiologiques

En accord avec l'hypothèse amyloïde, les modifications des marqueurs amyloïdes précèdent celle des marqueurs neurodégénératifs (Bateman et al., 2012 ; Jack et al., 2011).

#### 1.2.3.1. Biomarqueurs du LCR :

Trois biomarqueurs du LCR sont le plus couramment utilisés : A $\beta$ 1-42, phospho-Tau (P-tau) et Tau-totale (T-tau). Ces marqueurs sont bien corrélés à la neuropathologie (Buerger et al., 2006 ; Engelborghs et al., 2008 ; Tapiola et al., 2009). L'élévation de T-tau est en réalité un marqueur de neurodégénérescence aspécifique, corrélé à l'atrophie cérébrale (de Souza et al., 2012 ; Leow et al., 2009), l'élévation de P-tau un marqueur de tauopathie (Buerger et al., 2006), la diminution d'A $\beta$ 1-42 est corrélé au marquage amyloïde en PET (Fagan et al., 2006). L'intérêt de ces marqueurs a été montré lorsqu'ils sont pris isolément (Blennow & Hampel, 2003), mais c'est le plus souvent la combinaison des marqueurs qui est utilisée en clinique (ratio tau/A $\beta$ 1-42, Fagan et al., 2007 ; IATI ou Innotest Amyloid Tau Index, Hulstaert et al., 1999 ; échelle PLM, Lehmann et al., 2014). Il s'agit de bons marqueurs de MA au stade de démence (Blennow & Hampel, 2003), mais aussi de marqueurs pronostiques de la conversion en MA chez des patients MCI (Fagan et al., 2007 ; Hansson et al., 2006 ; Mattsson et al., 2009 ; Visser et al., 2009) et chez des sujets asymptomatiques (Bateman et al., 2012 ; Fagan et al., 2007).

#### 1.2.3.2. PET amyloïde :

Les PET amyloïdes tels que le PiB (Pittsburg compound) mettent en évidence la pathologie amyloïde sous forme fibrillaire mais pas sous la forme de dépôts diffus ou solubles (Bacskai et al., 2007 ; Ikonovic et al., 2008 ; Leinonen et al., 2008) et sa topographie lésionnelle. Elle est présente au niveau du cortex frontal, pariétal, temporal, cingulaire postérieur et du striatum et suit les stades neuropathologiques (Figure 7). La positivité en PET amyloïde concorde avec la diminution d'A $\beta$ 42 dans la LCR (Fagan et al., 2006). Le PET amyloïde est positif chez 85 à 90 % des patients ayant

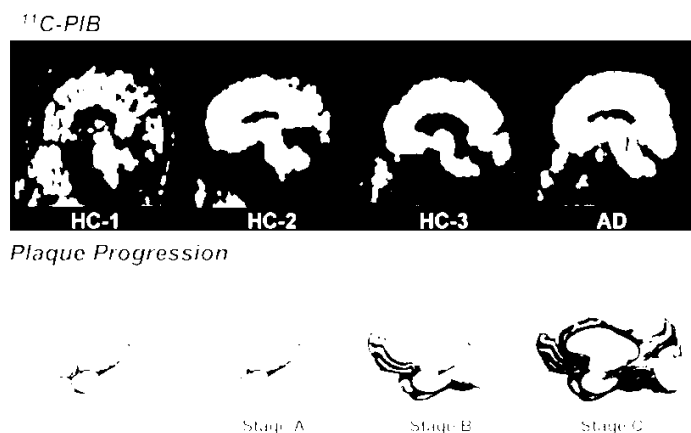


Figure 7 : Evolution du marquage en PiB parallèle à l'évolution neuropathologique (Rowe et al., 2007)

un diagnostic clinique de MA aux stades de démence (Jack et al., 2008 ; Klunk et al., 2004 ; Rowe et al., 2010), chez environ 60% des sujets MCI (Forsberg et al., 2008 ; Jack et al., 2008 ; Rowe et al., 2010), avec une charge intermédiaire, mais plus importante chez les convertisseurs, et qui augmente avant la conversion (Forsberg et al., 2008). Ensuite, la charge amyloïde atteint un plateau (Bateman et al., 2012 ; Jack, Wiste, et al., 2013 ; Villain et al., 2012 ; Villemagne et al., 2013). Le marquage amyloïde est également présent chez une proportion des sujets sains âgés et augmente avec l'âge (e.g. 65% après 80 ans ; Jack et al., 2009 ; Mintun et al., 2006 ; Rowe et al., 2010), de façon dose dépendante avec la présence de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène APOE (J. C. Morris et al., 2010). Chez les sujets porteurs d'une mutation monogénique, l'apparition de la charge amyloïde précède de 15 ans le début des symptômes (Bateman et al., 2012). S'il n'y a pas de corrélation entre marquage amyloïde et marqueurs cliniques aux stades de démence, il est intéressant de souligner que des corrélations aux capacités cognitives ont été mises en évidence aux stades prédémementiels et présymptomatiques (Chetelat et al., 2011 ; Forsberg et al., 2008 ; Villemagne et al., 2008). C'est également le cas avec l'atrophie corticale aux stades présymptomatiques (e.g. hippocampe, precuneus, gyrus temporal inférieur ; Bourgeat et al., 2010 ; Chetelat et al., 2010). Il semble donc bien exister une neurodégénérescence induite par la pathologie amyloïde à des stades très précoces de la maladie.

### 1.3. Critères diagnostiques

Pendant longtemps les critères employés (NINCDS-ADRDA, G. McKhann et al., 1984) manquaient de spécificité puisqu'ils correspondaient à des critères de démence avec troubles mnésiques (Figure 8).

#### 1.3.1. Première révision des critères de MA en 2007

##### Critères NINCDS-ADRDA

*McKahn et al., 1984*

##### MA probable :

- Démence diagnostiquée sur les données de la clinique et documentée par MMS
- Altérations d'au moins deux fonctions cognitives
- Diminution progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives
- Absence de trouble de la conscience
- Début entre 40 et 90 ans

##### MA certaine :

- Les critères cliniques pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable
- La mise en évidence d'altérations neuropathologiques caractéristiques obtenues par biopsie ou autopsie

##### Critères de MCI

*Petersen et al., 1995*

- Plainte mnésique, corroborée par l'entourage
- Altération objective de la mémoire
- Fonctionnement cognitif général normal
- Activités de la vie quotidienne intactes

##### Critères révisés

*Dubois et al., 2007*

##### A + B et/ou C et/ou D :

- A. Troubles de la mémoire épisodique non sensible à l'indigence (début insidieux, évolution lente)  
± trouble aphaso-apraxy-agnosique et attentionnel
- B. Atrophie temporale interne en IRM
- C. Taux anormaux des biomarqueurs du LCR : ↓ A $\beta$ 1-42, ↑ Tau ou Phospho-Tau
- D. Hypométabolisme en TEP des régions temporo-pariétales
- E. Mutation familiale AD

**Critères d'exclusion :** début brutal, syndrome extrapyramidal, AVC, syndrome dépressif...



Figure 8 : Critères diagnostiques de 1984 à 2007

Ce n'est qu'en 2007 que Dubois et al. (2007) proposent d'introduire des critères d'imagerie (i.e. atrophie hippocampique, hypométabolisme temporo-pariétal) et les biomarqueurs du LCR (Figure 8), en améliorant la spécificité des critères (de Jager et al., 2010). Ces critères ont également l'intérêt d'étendre la classification à des formes « prodromales » chez les patients ayant des troubles cognitifs légers (Petersen et al., 1999). Un autre avantage de ces critères est de mettre en avant le syndrome d'amnésie hippocampique, correspondant à la MA typique, mais les formes atypiques y sont négligées. Des formes « précliniques » sont également décrites à des fins de recherche (Dubois et al., 2010).

### 1.3.2. Deuxième révision en 2011

Viennent ensuite les critères proposés par McKahn et al. (2011) au stade de démence et par Albert et al. (2011) au stade MCI (Figure 9). Ces critères ont l'intérêt de ne pas exclure les formes atypiques et d'inclure les biomarqueurs en les classant en marqueurs de neurodégénérescence et en marqueur

étiologique. Le degré de probabilité d'une MA est alors stratifié (faible, intermédiaire, élevé) en fonction de l'association des marqueurs. Il en est de même au stade de MCI (Albert et al., 2011), où les critères de MCI sont combinés avec un degré de certitude associé à la présence de biomarqueurs. Dans la même lignée Sperling et al., (2011) proposent des critères de recherche pour les stades précliniques.

MCI criteria incorporating biomarkers			
Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	A $\beta$ (PET or CSF)	Neuronal injury (tau, FDG, sMRI)
MCI—core clinical criteria	Uninformative	Conflicting/indeterminant/untested	Conflicting/indeterminant/untested
MCI due to AD—intermediate likelihood	Intermediate	Positive	Untested
		Untested	Positive
MCI due to AD—high likelihood	Highest	Positive	Positive
MCI—unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

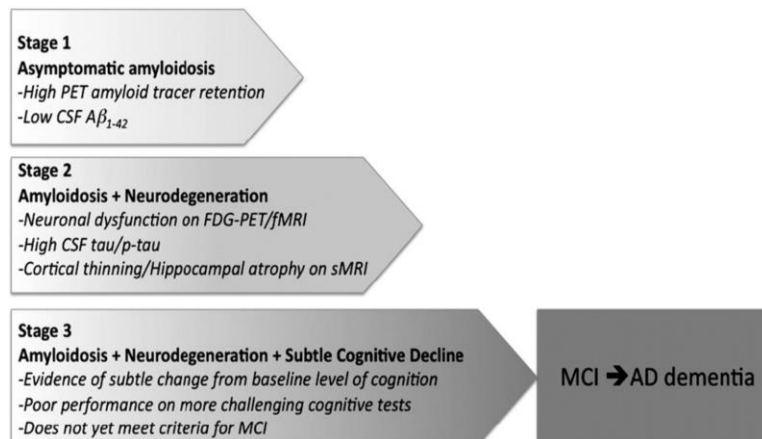


Figure 9 : Principes des critères diagnostiques de MA proposés en 2011

### 1.3.3. Critères de IGW-2

La dernière version des critères proposés par Dubois et al. (2014) des critères a l'intérêt d'intégrer les formes atypiques et mixtes en plus des formes typiques (Figure 10).

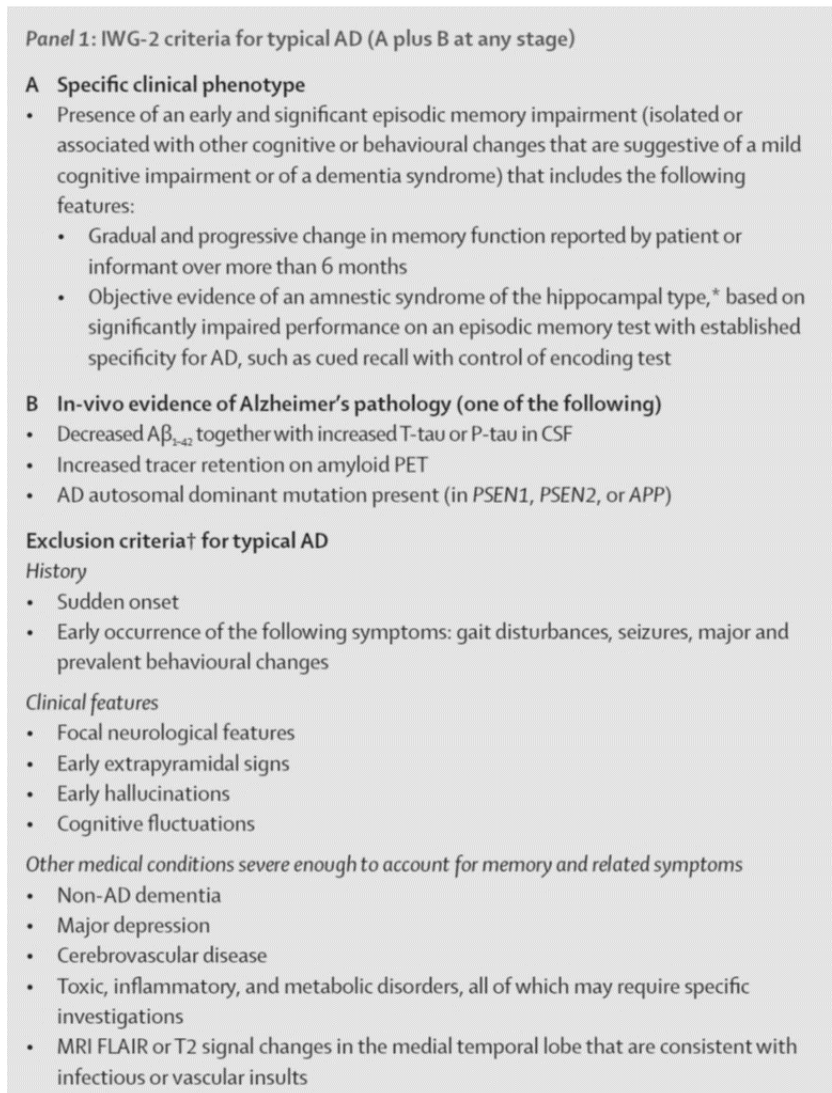


Figure 10 : Critères diagnostiques de MA proposés par l'IWG-2 (Dubois et al., 2014)

**Conclusion partie 1 :** Si la MA est la cause la plus fréquente de démence, les connaissances actuelles montrent que la pathologie apparaît bien en amont des stades de démences. Patients, aidants et cliniciens attendent avec impatience qu'une thérapie anti-amyloïde viennent confirmer l'hypothèse amyloïde et freiner le cours de la maladie. L'efficacité de tels traitements ne peut s'envisager qu'à des stades prédéméntiels voire présymptomatiques de la maladie, laissant aux patients aux stades de démence les seuls traitements symptomatiques et la prise en charge non-pharmacologique. Cette dernière peut s'appuyer sur des thérapies de réminiscence et des structures telles que les ESA (équipé spécialisée Alzheimer), les hôpitaux et accueils de jours, les UCC (unités cognitivo-comportementales), et finalement sur les EHPAD (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) et UHR (Unités d'hébergement renforcées) quand le maintien à domicile n'est plus possible. D'un point de vue des neurosciences cognitives, la MA constitue un modèle de pathologie privilégié pour étudier les fonctions en lien avec les régions temporales internes et les régions du réseau par défaut, comme c'est le cas de la Mab et du Self.

## 2. Mémoire autobiographique et maladie d'Alzheimer

La Mab est fondamentale chez l'humain, elle a une place centrale dans la vie quotidienne des individus et joue un rôle majeur dans la construction et le maintien de l'identité personnelle (Conway & Pleydell-Pearce, 2000). C'est une mémoire à long terme formée d'informations personnelles et de souvenirs d'expériences vécues, et qui fait émerger le sentiment de continuité dans le temps (Lechevalier et al., 2008). La Mab est considérée comme la mémoire du Self (Conway, 2005) dont elle représente une composante essentielle (Prebble et al., 2013). Elle a différentes fonctions (Bluck et al., 2005): (i) identitaire, puisqu'elle est essentielle pour maintenir une cohérence au sein du Self (Identité sexuelle, générationnelle, sociale...), (ii) sociale, puisqu'elle permet d'entretenir le lien social en procurant de la matière aux conversations (iii) directive, en servant de référence à la résolution de problème, poursuite d'un but, adaptation du comportement. Si Mab et mémoire épisodique sont classiquement assimilées et que la Mab peut être considérée comme la mémoire épisodique par excellence (Tulving, 1985), on tend actuellement à distinguer une composante épisodique et une composante sémantique, les deux étant toutefois intriquées. Nous aborderons dans cette deuxième partie la Mab en la séparant en deux composantes, épisodique et sémantique, ainsi que ses substrats anatomiques, puis nous nous intéresserons ensuite au Self et au lien étroit qui existe entre Mab et Self dans une troisième partie.

### 2.1. L'héritage de Tulving : la mémoire épisodique

#### 2.1.1. Description de la mémoire autobiographique épisodique :

##### 2.1.1.1. Définition de la mémoire épisodique :

La mémoire « épisodique » fait référence à des souvenirs personnels, par opposition à la mémoire sémantique, constituée de connaissances générales (Tulving, 1972). Dans sa composante épisodique, la Mab permet à un individu de se rappeler d'événements « spécifiques » qui ont été vécus personnellement, dans un contexte spatio-temporel précis et unique (Tulving, 1972, 1985, 2005). C'est seulement dans la composante épisodique que la récupération des souvenirs s'accompagne d'un rappel conscient du contexte d'encodage associé à un sentiment de reviviscence nommé conscience « auto-néotique » (« remember » ou « se souvenir ») (Tulving, 1985). Dans le modèle de Tulving de la mémoire épisodique, la dimension temporelle est cruciale, supportée par la « chronesthésie » qui correspond à la conscience du temps subjectif (Tulving, 1985). C'est grâce à ce voyage mental dans le temps que l'événement est revécu avec les détails phénoménologiques qui ont participé à l'étape de l'encodage, proche de l'expérience initiale (« experience-near », Conway, 2009). Par exemple : « Je me souviens bien de ma première garde en tant qu'interne... J'ai été appelée toute la nuit pour des urgences dans différents services. Je me souviens en particulier d'un patient atteint de pneumoconiose, hospitalisé en médecine interne dans un contexte de surinfection broncho-

pulmonaire. C'était un grand monsieur d'une soixantaine d'année que j'ai trouvé debout dans sa chambre, parvenant à peine parler tant il avait du mal à respirer. C'est très angoissant de se retrouver face à quelqu'un en détresse respiratoire, mais j'ai su rester calme et l'infirmière de nuit réagissait avec efficacité. On a essayé successivement aérosols, corticoïdes, majoration des antibiotiques (qui étaient sous-dosés), et même des diurétiques dans l'hypothèse où il y aurait une composante cardiaque... sans effet. Au bout d'une demi-heure, j'ai finalement appelé le réanimateur. C'est un italien, petit, brun, sympa, qui est venu pour m'aider alors qu'en réalité il n'avait pas de place dans son service pour prendre le patient ! ... ». Le rappel de tels souvenirs autobiographiques épisodiques implique une phénoménologie complexe : des traces mnésiques correspondant aux détails perceptifs, en particulier d'imagerie visuelle, le contexte spatio-temporel, une composante affective (pensée, émotion, motivation), des processus de génération du souvenir, une remémoration consciente, le sens de soi. Rubin (2006, 2012) propose un modèle explicatif de l'encodage et de la récupération des souvenirs s'appuyant sur des « systèmes basiques ». Ils comprennent des systèmes perceptifs (visuel, auditif, gustatif...), un système de mémoire des événements, une composante émotionnelle et des systèmes de recherche et de raisonnement narratif. A l'exception de phénomènes de récupération involontaires d'un événement à partir d'un indice sensoriel (i.e. « la madeleine de Proust », Berntsen & Rubin, 2002), la récupération des souvenirs implique généralement des processus d'indigage, de recherche stratégique et de vérification, impliquant des mécanismes exécutifs (Baddeley & Wilson, 1988 ; Wheeler et al., 1997) et de référence à soi. Ce n'est qu'après une phase initiale de récupération de la trame sémantique des souvenirs, que se déploie finalement à la phénoménologie complexe caractéristique des souvenirs épisodiques (Conway & Pleydell-Pearce, 2000). La conservation d'un souvenir va dépendre de son importance pour le Self et de facteurs émotionnels. Soulignons que la mémoire « épisodique » est classiquement abordée dans les consultations mémoire par des tests de mémoire antérograde basés sur l'apprentissage de listes de mots ou d'images (e.g. Grober et al., 1988), dont les items doivent être rappelés dans leur contexte d'encodage. La mémoire dite « épisodique » de laboratoire se distingue fondamentalement de la Mab épisodique par la pauvreté du contexte d'encodage et la faible importance personnelle, ainsi que par ses substrats anatomiques (Gilboa, 2004). Il est cependant difficilement réalisable de mettre en place des paradigmes plus écologiques en pratique courante (Davidson et al., 2016), et l'évaluation la Mab rétrograde, dont le contexte d'encodage n'est pas maîtrisé, est délicate et chronophage. Avant d'aborder plus en détails la phénoménologie des souvenirs autobiographiques, nous proposons de passer en revue les différents outils d'évaluation qui ont été élaborés pour évaluer la Mab.



### *2.1.1.2. Méthodes d'évaluation :*

L'évaluation formelle de la Mab est délicate du fait de sa complexité et sa référence à des événements de périodes d'encodage anciennes qui sont uniques pour chaque individu, si bien qu'il n'y a pas de contrôle possible de la phase d'encodage, à l'exception des méthodes de recueil prospectif des souvenirs que nous n'aborderons pas ici. Différents outils d'évaluation ont été développés, dont certains se concentrent sur le nombre de souvenirs évoqués spontanément par des sujets (Rubin & Schulkind, 1997), tandis que d'autres fixent des périodes d'encodage contrôlées. C'est le cas du questionnaire de l'AMI (Autobiographical Memory Interview ; Kopelman et al., 1989) qui s'intéresse aux connaissances sémantiques (score / 21) et aux événements autobiographiques (score / 9) relatifs à trois périodes de vie données (enfance/adolescence ; adulte jeune ; vie récente). L'EAMI (Episodic Autobiographical Memory Interview ; Irish et al., 2008) en est proche si ce n'est que cinq périodes de vie différentes sont proposées (voir aussi l'AME : Autobiographical Memory Enquiry ; Borroni et al., 1989). Le test de Crovitz modifié (TCm, modifié à partir de Crovitz & Schiffman, 1974 ; Graham & Hodges, 1997 ), quant à lui, se focalise sur la composante épisodique, en recueillant des souvenirs d'évènements vécus à des périodes de vie données, obtenus à l'aide de mots-indices. Le nombre de périodes varie en fonction de l'âge des individus, classiquement quatre périodes de vie sont utilisées pour des individus d'âge moyen et cinq pour des personnes âgées. La cotation se fait sur une échelle à 5 points, attribués selon la spécificité (e.g. les souvenirs contextualisés dans le temps et l'espace étant cotés 4 ou 5) et selon le niveau de détail (e.g. un score de 4 ou 5 est attribué de façon qualitative à un souvenir spécifique en fonction de son niveau de détail). Des paradigmes plus spécifiques ont été développés plus récemment pour répondre avec plus de précision au besoin d'isoler les souvenirs strictement épisodiques. L'AI (Autobiographical interview, B. Levine et al., 2002) et le TEMPau (Test Episodique de Mémoire du Passé autobiographique, Piolino et al., 2006) intègrent tous deux une mesure quantitative des détails épisodiques. L'AI se décompose en une phase de rappel libre, suivie de questions générales (e.g. « avez-vous d'avantage de détails sur cet événement ? ») puis d'un questionnaire structuré. Dans cette dernière phase, des questions spécifiques sont posées au participant concernant les détails « internes » particuliers à l'évènement, le contexte spatio-temporel, les informations perceptives, les pensées et affects. Les éléments « sémantisés », qui n'appartiennent pas au contexte spatio-temporel précis du souvenir, sont quant à eux comptabilisés comme des détails « externes ». Certains auteurs proposent des indices de valences émotionnelles différents (Autobiographical Memory Test ; Williams & Broadbent, 1986). D'autres encore mesurent les fluences d'informations autobiographiques (Addis & Tippett, 2004 ; Dritschel et al., 1992 ; Greene et al., 1995), en distinguant les informations sémantiques (noms de personnes) et 'épisodiques' (événements), ce qui a l'intérêt d'être rapide mais ne permet pas de contrôler l'épisodicité des souvenirs. D'autres méthodes d'évaluation personnalisées proposent des tâches de reconnaissance comprenant des

événements et connaissances personnelles reconstitués à l'aide de proches (Dorrego et al., 1999) ou en s'appuyant sur des photos de lieux connus par les sujets (Cabeza et al., 2004) ou de proches (Denkova et al., 2006a, 2006b). Le choix du paradigme expérimental a une influence majeure sur les données comportementales collectées, notamment sur la mise en évidence d'un gradient temporel, favorisé par un nombre restreint de périodes et masqué par un faible nombre de souvenirs recueillis par période (Barnabe et al., 2012).

### *2.1.1.3. Phénoménologie de la Mab :*

Parmi les méthodes d'évaluation énumérées, il faut souligner que ce n'est qu'au début des années 2000 que sont apparues des méthodes capables de rendre véritablement compte de la complexité de la phénoménologie des souvenirs autobiographiques épisodiques (i.e., Al de Levine et al., 2002 ; TEMPau de Piolino et al., 2006). En ce qui concerne le contexte spatio-temporel, on considère qu'un événement spécifique ne dépasse pas une unité de temps de 24h et n'est pas répété dans le temps. Les souvenirs épisodiques se caractérisent par des détails particuliers à un évènements, leur contexte spatio-temporel, des informations perceptives (images, odeurs, sons...), des pensées et émotions, qui peuvent être quantifiés par ces méthodes d'évaluation plus précises. Celles-ci évaluent également le sentiment de reviviscence à l'aide d'un paradigme R/K (Gardiner et al., 1998 ; Tulving, 1985), la réponse R correspondant à un évènement dont le sujet « se souvient », et une évaluation de la prise de perspective interne (acteur) / externe (spectateur) (Nigro & Neisser, 1983 ; Talarico et al., 2004), qui permettent de préciser le niveau de conscience associé aux souvenirs. Il existe en principe une bonne corrélation entre la remémoration consciente (réponse R) et la perspective interne (Piolino et al., 2006), et ces caractéristiques sont plus souvent associées aux souvenirs récents qu'anciens (J. A. Robinson & Swanson, 1993). L'importance personnelle et les émotions associées aux souvenirs font généralement l'objet d'un intérêt particulier, puisqu'il s'agit de caractéristiques déterminantes pour qu'un souvenir donné soit conservé de façon épisodique. Avant l'apparition de ces outils, certaines études ont pu établir des conclusions concernant la Mab épisodique sans avoir strictement garanti le caractère spécifique des souvenirs, ce qui a pu participer à certaines controverses sur les théories de la consolidation et les substrats anatomiques de la Mab. Dans cette partie sur la composante épisodique de la Mab, nous nous intéresserons plus particulièrement à la distribution temporelle des souvenirs autobiographiques et à l'influence des émotions sur ces souvenirs, avec à chaque fois un intérêt particulier pour la MA.

## 2.1.2. Mémoire autobiographique au cours du temps :

### 2.1.2.1. *Mémoire autobiographique au cours du vieillissement normal :*

Si l'effet du vieillissement est hétérogène sur la mémoire antérograde de 'laboratoire' telle qu'elle est testée en clinique, un effet similaire est observé sur la Mab. En effet, il existe au cours du vieillissement normal une altération de la composante épisodique de la mémoire alors que la composante sémantique est préservée (Addis et al., 2008 ; B. Levine et al., 2002 ; Piolino et al., 2002 ; Piolino et al., 2006), avec en particulier des souvenirs autobiographiques épisodiques qui sont moins nombreux, moins riches en détails, moins bien contextualisés et moins souvent associés à un niveau de conscience autoévaluative (Piolino et al., 2006). Pour ce qui est de la répartition des souvenirs au cours du temps, la loi de Ribot (1881) prédit l'existence d'un gradient temporel caractérisé par une meilleure préservation des souvenirs anciens, plus résistants aux effets de l'âge. Cependant, en analysant le nombre de souvenirs évoqués librement en fonction de la période de vie, Rubin et Schulkind (1997) ont montré l'existence de trois composantes distinctes : la fonction de rétention, le pic de réminiscence et l'amnésie infantile (Perner & Ruffman, 1995 ; Wheeler et al., 1997). La première correspond au fait que les sujets âgés - comme les sujets jeunes - évoquent un plus grand nombre de souvenirs pour la période qui couvre les 12 derniers mois. Ce phénomène peut être expliqué tout d'abord par une plus grande cohérence des souvenirs récents avec les motivations personnelles au moment de la récupération, du fait de la proximité temporelle avec l'encodage, mais aussi par le fait que les événements ont d'autant plus de risque d'être oubliés qu'ils sont anciens (Conway, 2009). Le pic de réminiscence est décrit à la période de 10 à 30 ans, lié à la pertinence des événements de cette période dans la vie entière d'un individu (études, rencontres, début de carrière, mariage, enfants...), ce qui favoriserait la stabilité et la disponibilité de ces souvenirs. Enfin, l'amnésie infantile est liée à la rareté des souvenirs encodés avant 6 ans et à la quasi-absence de souvenirs avant 3 ans (Rubin & Schulkind, 1997). Ces résultats ont été confirmés par Piolino et al. (2002 ; 2006) pour le nombre de souvenirs spécifiques rappelés et le niveau de conscience associé aux souvenirs. Si Rubin et Schulkind (Rubin & Schulkind, 1997) expliquent cette courbe par des phénomènes modulant l'encodage et le stockage, d'autres auteurs (Conway & Pleydell-Pearce, 2000) incriminent les mécanismes de rappel influencés par les intérêts de l'individu et leur congruence avec les motivations présentes à l'âge d'encodage.

### 2.1.2.2. *Mémoire autobiographique au cours des maladies neuro-dégénératives*

De nombreuses études ont montré qu'il existait une altération de la Mab dans la MA (Addis et al., 2009 ; Addis & Tippett, 2004 ; Barnabe et al., 2012 ; Benjamin et al., 2015 ; Dorrego et al., 1999 ; Eustache et al., 2004 ; Gilboa et al., 2005 ; Graham & Hodges, 1997 ; Greene & Hodges, 1996 ; Greene et al., 1995 ; Irish, Lawlor, et al., 2011 ; Ivanoiu et al., 2004 ; Kopelman, 1989 ; Leyhe et al., 2009 ; Moses et

al., 2004 ; Piolino et al., 2003 ; Sartori et al., 2004) et dans les troubles cognitifs légers (Bastin et al., 2013 ; Donix et al., 2009 ; Irish et al., 2010 ; Leyhe et al., 2009 ; Matura et al., 2012 ; Murphy et al., 2008 ; Tomadesso et al., 2015 ; Tramoni et al., 2012). Les proches des patients rapportent typiquement une altération des souvenirs récents, liées à une atteinte de la mémoire antérograde, et une préservation des souvenirs passés. C'est aussi le cas des premières études à s'être intéressées à la composante rétrograde de la mémoire (Graham & Hodges, 1997 ; Greene et al., 1995). En plus de l'atteinte de la mémoire antérograde, un gradient de Ribot y est classiquement décrit, lié à une préservation des souvenirs autobiographiques d'autant meilleure qu'ils sont anciens (voir aussi Addis & Tippett, 2004 ; Kopelman, 1989 ; Leyhe et al., 2009). Une analyse qualitative plus précise des souvenirs montre une atteinte des souvenirs autobiographiques spécifiques dans la MA, avec une perte des détails contextuels et une altération de la conscience autoévaluative (Addis et al., 2009 ; Irish, Lawlor, et al., 2011 ; Moses et al., 2004 ; Piolino et al., 2003) reflétant un phénomène de « sémantisation » des souvenirs préservés (Cermak, 1984 ; Linton, 1986). Finalement, en ne prenant en compte que les souvenirs strictement épisodiques définis avec des paradigmes plus précis (i.e. AI, TEMPau), plusieurs études ont montré que le déficit était non gradué dans le temps (Addis et al., 2009 ; Irish, Hornberger, et al., 2011 ; Irish, Lawlor, et al., 2011 ; Ivanoiu et al., 2004 ; Piolino et al., 2003 ; Sartori et al., 2004). Une corrélation entre les scores en mémoire rétrograde et antérograde suggère l'implication des régions temporales internes (Addis et al., 2009 ; Gilboa et al., 2005). Cependant, la perte de la conscience autoévaluative associée aux souvenirs pourrait également résulter d'une atteinte préfrontale associée (en mémoire antérograde dans Rauchs et al., 2007 ; Souchay & Moulin, 2009). Dans des pathologies neurodégénératives impliquant une topographie lésionnelle différente (revue dans Irish & Piguet, 2013), il ressort une relative préservation de la composante épisodique dans la démence sémantique, avec le plus souvent un gradient inverse, où les souvenirs anciens seraient dégradés via l'altération de la composante sémantique liée à l'atteinte temporale latérale (Graham & Hodges, 1997 ; Irish et al., 2012 ; Irish, Hornberger, et al., 2011 ; Murre et al., 2001 ; Nestor et al., 2002 ; Piolino et al., 2003). Enfin, une atteinte non graduée est observée dans la démence fronto-temporale qui serait en lien avec l'altération des stratégies de récupération associée à l'atteinte frontale (Nestor et al., 2002 ; Piolino et al., 2003 ; Thomas-Anterion et al., 2000). Que ce soit dans la pathologie ou au cours du vieillissement, les émotions ont une place à part entière dans la Mab, classiquement traitées dans le contexte de la Mab épisodique, nous avons donc souhaité leur consacrer un chapitre spécifique.

### 2.1.3. Mémoire autobiographique et émotions

#### 2.1.3.1. *Influence des émotions sur la mémoire autobiographique*

Les émotions ont une place cruciale dans la Mab. Elles sont liées avec l'importance personnelle des événements et les motivations du Self (Sharot et al., 2007). Tandis que leur rôle a été largement étudié en mémoire antérograde (e.g. Cahill & McGaugh, 1995 ; Heuer & Reisberg, 1990), en mémoire rétrograde, un intérêt particulier a été porté aux « flashbulb memories » ou « souvenirs flash » (Brown & Kulik, 1977) et à l'influence des troubles émotionnels (i.e. dépression, syndrome de stress post-traumatique Williams et al., 2007). Les émotions modulent la formation et la récupération des souvenirs autobiographiques, en favorisant à la fois leur conservation comme l'illustre l'effet de pic de réminiscence (Rubin et al., 1998) et leur récupération (revue dans Buchanan, 2007), en particulier pour les émotions positives (Haque & Conway ; L. J. Levine & Bluck, 2004 ; Rubin & Berntsen, 2003). Certains auteurs considèrent que le contenu émotionnel est récupéré comme les détails épisodiques du souvenir (J. L. Levine & Pizarro, 2004) ou encore reconstruit à partir de tels détails (M. D. Robinson & Clore, 2002), alors que d'autres y voient des processus distincts (Tranel & Damasio, 1993). Parmi les différentes caractéristiques émotionnelles, le niveau d'éveil (« arousal ») et l'implication personnelle ressortent comme des facteurs contribuant à la rétention des souvenirs (revue dans Holland & Kensinger, 2010). En revanche, le rôle des émotions sur le niveau de détail des souvenirs est controversé (Holland & Kensinger, 2010). La plupart des auteurs s'accordent à dire qu'elles augmentent le niveau de détail épisodique (St Jacques & Levine, 2007), plus pour les émotions à valence négative que positive selon certains (Kensinger, 2009), alors qu'elles sont uniquement associées à l'impression subjective de vivacité pour d'autres (Schaefer & Philippot, 2005). Enfin, les souvenirs émotionnels sont plus volontiers remémorés depuis une perspective d'acteur, avec une scène revisitée du même point de vue que dans l'expérience originale, i.e. associés à un niveau de conscience auto-noétique (D'Argembeau et al., 2003). L'effet d'exacerbation de la mémoire par les émotions persiste au cours du vieillissement normal (Comblain et al., 2005 ; Schaefer & Philippot, 2005 ; St Jacques & Levine, 2007).

#### 2.1.3.2. *Emotion et mémoire dans la maladie d'Alzheimer*

Dans la MA, certaines études en mémoire antérograde ont montré l'existence d'une exacerbation de la formation de trace mnésique par les émotions (Boller et al., 2002 ; Kazui et al., 2000 ; Moayeri et al., 2000 ; Satler et al., 2007), atténuée pour certains (Nashiro & Mather, 2011), abolie pour d'autres (Abrisqueta-Gomez et al., 2002 ; Chainay et al., 2014 ; Hamann et al., 2000 ; Kensinger et al., 2004 ; Kensinger et al., 2002). Certains auteurs ont également suggéré un effet différent sur le matériel visuel et verbal (Kazui, Mori, et al., 2003), ou encore dépendant de la profondeur d'encodage (Sava et al., 2015) ou du niveau de conscience associé à la trace mnésique (Kalenzaga et al., 2015). Une étude s'est

intéressée à l'effet des émotions au cours d'un évènement réel, le tremblement de Kobe, chez des patients vivant en institution (Ikeda et al., 1998). Les auteurs ont montré que cet évènement émotionnellement intense avait été mieux retenu par des patients que des évènements neutres survenus à la même période, confirmant l'effet d'exacerbation par les émotions en mémoire antérograde. Finalement aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à l'influence des émotions en mémoire rétrograde chez ces patients. Une difficulté méthodologique tient du fait qu'on ne peut maîtriser les facteurs du contexte d'encodage, ni distinguer les effets des émotions sur les différentes phases des processus mnésiques, i.e. encodage, consolidation et récupération. Certaines études ont cependant pris en compte l'effet des émotions sans en montrer d'effet spécifique (Addis et al., 2009 ; Irish, Lawlor, et al., 2011). Certains auteurs ont étudié les souvenirs autobiographiques émotionnels chez des patients épileptiques opérés par lobectomie et ont montré que ceux dont la lésion était à droite et concernait l'amygdale rappelaient moins de souvenirs négatifs (Buchanan et al., 2005, 2006). Sachant que les lésions atteignent précocement les amygdales dans la MA (Braak & Braak, 1991 ; Hooper & Vogel, 1976), on peut supposer qu'il existe spécifiquement un défaut de Mab émotionnelle chez ces patients. A cet égard, on peut s'interroger s'il s'agirait alors d'un déficit épisodique en général, d'un déficit du traitement des émotions en général ou un déficit spécifique de la mémoire émotionnelle. Dans leur revue, Holland et Kensinger (2010) mettent en avant l'indépendance du contenu émotionnel par rapport aux détails épisodiques, sans quoi les émotions seraient le propre des souvenirs épisodiques alors qu'elles imprègnent également la composante sémantique de la Mab, par sa nature plus résistante au passage du temps.

## 2.2. De la sémantique dans les souvenirs autobiographiques

Sous l'influence du modèle de Tulving, la composante épisodique est considérée comme la forme plus aboutie de Mab, les chercheurs se sont longtemps attachés à isoler les formes spécifiques des souvenirs, et la composante sémantique a été reléguée au second plan. Ce n'est que récemment qu'il existe un regain d'intérêt pour la composante sémantique de la Mab, sous l'influence du modèle de Conway où cette composante prend une place centrale (Conway, 2005, 2009 ; Conway & Pleydell-Pearce, 2000). La terminologie désignant la composante sémantique de la Mab est mal codifiée et varie en fonction des auteurs. Nous utiliserons le terme « sémantique personnelle » pour désigner les faits autobiographiques et connaissances générales d'un individu ayant une implication personnelle, et la Mab « sémantisée » ou « généralisée » pour les résumés d'évènements personnels décontextualisés (ou « générique »). Nous verrons que la composante sémantique de la Mab infiltre véritablement les souvenirs épisodiques, en présentant tout d'abord le modèle de mémoire du Self de Conway, puis en s'intéressant à la sémantique personnelle et aux périodes de vie, et en abordant finalement les souvenirs sémantisés, plus récemment décrits.

2.2.1. Le modèle de Conway : place à la composante sémantique

La Mab est imprégnée de mémoire sémantique même dans sa composante épisodique (Barsalou, 1988 ; Conway & Pleydell-Pearce, 2000). En effet, les souvenirs spécifiques contiennent des représentations sémantiques personnelles associées à l'évènement remémoré (e.g. nom d'ami, adresse, périodes de vie...), ainsi que des représentations sémantiques générales (e.g. évènements historiques tels qu'une guerre...). La composante sémantique a été intégrée par Conway et Pleydell-Pearce (2000) comme un élément central de la Mab sous la forme de schémas de vie, de périodes de vie et de thèmes qui offrent un mode d'entrée et une structure sur laquelle les souvenirs d'évènements spécifiques sont reconstruits. Dans le modèle constructiviste du « Self-Memory-System » ou « système de mémoire du Self » (Figure 11) de Conway (Conway, 2009 ; Conway & Pleydell-Pearce, 2000), les souvenirs autobiographiques sont des constructions mentales transitoires générées à partir d'informations stockées dans une « base de connaissance autobiographique ». Ce modèle, qui s'est enrichi au fil des années (Conway, 2005, 2009 ; Conway & Pleydell-Pearce, 2000), propose que la reconstruction du souvenir autobiographique implique trois niveaux hiérarchiques : (i) un niveau de mémoire épisodique composé de souvenirs d'évènements « proches de l'expérience » incluant des détails spécifiques à un évènement (« event specific knowledge » renommé plus récemment « episodic element ») tels que les détails perceptifs, contexte spatio-temporel, émotions... ; (ii) une composante sémantique de connaissances autobiographiques incluant des évènements généraux et les périodes de vie, auxquelles ces évènements sont rattachés, et qui forment le contexte des souvenirs épisodiques ; (iii) une composante associant une fonction exécutive (« working Self » ou « Self de travail » ou « administrateur central », renommé « goal system » ou « système d'objectifs ») et la représentation du « Self à long terme » (« Self conceptuel »), qui assure la cohérence et l'intégrité pour le sujet avec ses motivations individuelles, croyances personnelles, valeurs, attitudes... . Le Self conceptuel quant à lui constitue le contexte conceptuel des connaissances autobiographiques. Il existe donc une organisation hiérarchique du système de mémoire du Self. A la base se situent les évènements épisodiques « proches de l'expérience », qui s'intègrent dans un contexte plus large d'évènements

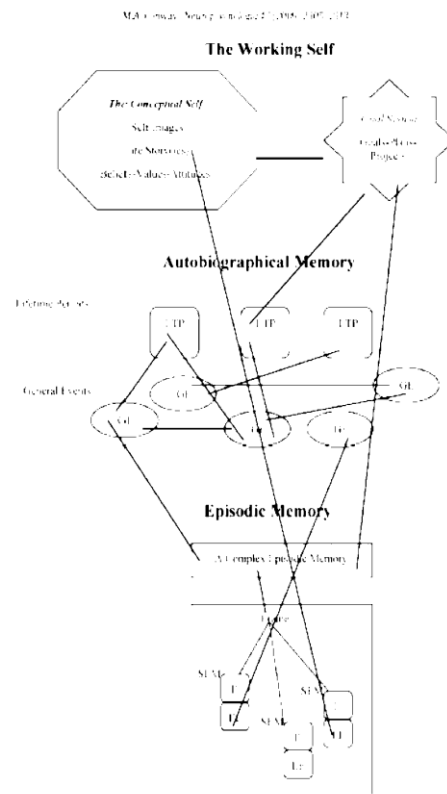


Fig. 2. The embedding of episodic memories in autobiographical memory knowledge structures

Figure 11 : Modèle de mémoire du Self (Conway, 2009)

génériques et de connaissances autobiographiques, s'intégrant eux-mêmes dans des schémas de vie, qui s'intègrent finalement au Self-conceptuel. A l'exception de « moments proustiens » déclenchés par des indices perceptifs, le mode d'entrée dans les souvenirs se ferait préférentiellement par le biais de la trame sémantique formée par les connaissances autobiographiques. La récupération des souvenirs est une reconstruction qui dépend de la cohérence entre Self actuel et passé et qui donne lieu à un remaniement des souvenirs. Un remaniement des souvenirs a également lieu avec la répétition des souvenirs lié à un phénomène d'abstraction ou de « sémantisation », une perte des détails épisodiques futiles amenant à une transition vers la composante sémantique (Linton, 1986). Nous nous intéresserons tout d'abord à la composante sémantique des souvenirs sous la forme de sémantique personnelle puis aux souvenirs « sémantisés » ou « généralisés ».

## 2.2.2. Sémantique personnelle et périodes de vie

### 2.2.2.1. Définition et méthodes d'évaluation

Plusieurs types de mémoires personnelles appartiennent à la composante sémantique de la Mab : les souvenirs « sémantisés » ou « généralisés », les périodes de vie, les faits et connaissances personnelles. Contrairement à ce que proposent certains auteurs (Grilli & Verfaellie, 2014 ; Martinelli, Sperduti, & Piolino, 2013 ; Renoult et al., 2012), dans le présent travail, nous ne considérerons sous le terme « sémantique personnelle » que les faits et connaissances personnelles. Nous avons préféré traiter les souvenirs sémantisés séparément (cf. § 2.2.3.), de même que les possessions et personnes proches au moment présent, les traits de personnalité, les croyances, ... plutôt associés au Self-conceptuel, que nous traiterons avec le Self dans la troisième partie de l'introduction. Nous désignerons par sémantique personnelle (Kopelman, 1989), la mémoire qui permet de stocker les connaissances générales d'un individu ayant une implication personnelle (adresse, nom de camarade de classe ou d'un collègue, diplômes obtenus, date de mariage...) ou les faits autobiographiques (e.g. « J'ai eu mon BAC au lycée Fustel de Coulanges », « J'ai commencé mon internat en Dermatologie au CHM en 2005 », « ma première voiture était une 106 Eden Park bleu métallisé avec des appui-têtes en forme de ballon de rugby »). Tout comme la Mab dans sa composante épisodique, il s'agit d'une mémoire hautement reliée au Self, mais contrairement aux souvenirs épisodiques, les faits sémantiques sont détachés de leur contexte d'acquisition (Renoult et al., 2012), associés à une conscience « noétique » de familiarité (« know » ou savoir) (Tulving, 1985). Cette composante a été largement moins étudiée que la Mab épisodique mais commence à gagner l'intérêt des chercheurs (Greenberg & Verfaellie, 2010 ; Grilli & Verfaellie, 2014, 2016 ; Haslam et al., 2011 ; Martinelli, Sperduti, & Piolino, 2013 ; Prebble et al., 2013 ; Renoult et al., 2012). Le seul outil standardisé permettant d'évaluer la sémantique personnelle est l'AMI (Kopelman et al., 1989). Encore moins étudiées que la sémantique personnelle, les périodes de vie pourraient pourtant constituer une source importante de



mémoire pour le Self (Prebble et al., 2013). Elles constituent en effet le niveau d'abstraction le plus important de la Mab, permettant de synthétiser une quantité d'informations importante et constituant une source intéressante pour résumer l'histoire d'une vie entière et créer une continuité narrative (McAdams, 2001 ; Pasupathi et al., 2007 ; Prebble et al., 2013 ; Singer & Bluck, 2001 ; Thomsen, 2009). Les périodes de vie pourraient, par leur nature sémantique, être longtemps résistantes aux effets des maladies de la mémoire telles que la MA, et constituer un support pour l'identité personnelle.

#### *2.2.2.2. Sémantique personnelle dans les populations cliniques*

Dans les études cliniques (revue dans Renoult et al., 2012), on observe que la mémoire sémantique personnelle est relativement préservée conjointement à la mémoire sémantique générale dans les cas d'amnésies épisodiques (e.g. Cermak & O'Connor, 1983 ; B. Levine et al., 1998 ; Oxbury et al., 1997 ; Tulving, 1993 ; Viskontas et al., 2000 ; Warrington & McCarthy, 1988) ou encore que les faits personnels et généraux sont altérés conjointement dans certains cas où il n'y a pas d'atteinte épisodique (De Renzi et al., 1987 ; Eslinger, 1998 ; Hodges et al., 1992). Ces observations suggèrent une nature sémantique commune aux faits généraux et autobiographiques et que cette mémoire est plus stable que la composante épisodique. Cependant, certains mettent en avant que les faits autobiographiques sont altérés conjointement aux événements autobiographiques (Grilli & Verfaelli, 2014), les rapprochant cette fois-ci plutôt de la mémoire épisodique. Dans la MA, les quelques études qui se sont intéressées à la sémantique personnelle ont montré qu'elle était relativement mieux préservée que les événements autobiographiques, le plus souvent associée à un gradient temporel épargnant les souvenirs anciens (Addis & Tippett, 2004 ; Gilboa et al., 2005 ; Graham & Hodges, 1997 ; Ivanoiu et al., 2004 ; Kopelman et al., 1989 ; Leyhe et al., 2009 ; Nestor et al., 2002 ; Piolino et al., 2003). Kazui et collaborateurs (Kazui, Hashimoto, et al., 2003) ont montré qu'il existait une corrélation entre les scores de sémantique personnelle, d'une part, et de mémoire antérograde et de sémantique générale, d'autre part, suggérant que la mémoire sémantique personnelle se situe sur un continuum entre mémoire épisodique et sémantique. Dans la démence sémantique, contrairement à la MA, les patients atteints ont un déficit marqué des faits autobiographiques (Graham & Hodges, 1997 ; Hou et al., 2005), plus marqué que pour les événements autobiographiques (Ivanoiu et al., 2004 ; Maguire et al., 2010), selon un gradient temporel inversé (Nestor et al., 2002 ; Piolino et al., 2003). Il existe cependant une relative préservation des connaissances qui sont associées à une signification personnelle par rapport aux connaissances générales (Westmacott et al., 2004 ; Westmacott & Moscovitch, 2003). La démence sémantique constitue d'ailleurs un modèle d'étude privilégié pour illustrer l'interdépendance entre mémoire épisodique et sémantique (Greenberg & Verfaellie, 2010 ; Irish & Piguet, 2013). En résumé, les études cliniques suggèrent que la mémoire sémantique personnelle devient indépendante des

régions temporales internes (Greenberg & Verfaellie, 2010), mais pourrait dépendre des régions néocorticales, comme c'est le cas de la mémoire sémantique générale.

### 2.2.3. Souvenirs sémantisés

#### 2.2.3.1. Définition et méthodes d'évaluation

Conway et collaborateurs (Conway & Pleydell-Pearce, 2000) évoquent l'existence d'un troisième type de souvenirs autobiographiques, les souvenirs « sémantisés » ou « généralisés », correspondant à des résumés d'évènements répétés ou étendus dans le temps. Il s'agit par exemple du souvenir imprécis d'évènements répétés passés dans un même lieu et étendu sur plusieurs semaines, voire qui se répètent au fil des années durant une période de vie (e.g. « Mes gardes d'internes au CHM ont été parmi les plus difficiles. Tout d'abord parce que c'était mes premières gardes. Mais aussi parce qu'on était seul interne pour couvrir la moitié des services de l'hôpital en plus de la gériatrie, des SSR et de la maison de retraite qui étaient géographiquement séparés. Il arrivait régulièrement qu'il faille prioriser entre plusieurs appels celui qui semblait le plus urgent. Il n'y avait pas officiellement de sénior d'astreinte à contacter en cas de problème pour les différents services, mais heureusement, en cas de relative urgence, on pouvait généralement se tourner vers les réanimateurs pour avoir des conseils de prise en charge... »). Comme les souvenirs spécifiques, ces souvenirs contiennent des informations contextuelles sans pour autant être resitués dans un contexte spatio-temporel précis et unique (Conway & Pleydell-Pearce, 2000), ils contiennent des détails visuels mais en moins grand nombre (Rubin et al., 2003), et sont fréquemment perçus d'un point de vue d'acteur (J. A. Robinson & Swanson, 1993). Par rapport aux souvenirs spécifiques, ces souvenirs sont plus conceptuels et se caractérisent par un moindre sentiment de reviviscence, par un moindre vécu émotionnel et par une moindre importance personnelle (Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Holland et al., 2011 ; B. Levine et al., 2004). Il s'agit d'une forme abstraite des souvenirs, placée à un niveau intermédiaire entre les connaissances personnelles et les souvenirs autobiographiques dans le modèle de mémoire du Self de Conway (2009). Dans ce modèle, ces souvenirs seraient plus facilement accessibles et constitueraient le mode d'accès privilégié aux souvenirs épisodiques. Les souvenirs sémantisés existent chez des sujets sains jeunes (Rubin et al., 2003) et augmentent au cours du vieillissement normal (B. Levine et al., 2002 ; Piolino et al., 2002 ; St Jacques & Levine, 2007) par un phénomène de « sémantisation », lié notamment à la répétition des souvenirs (Cermak, 1984 ; Linton, 1986). Ils n'ont pas encore une place bien définie dans la dichotomie sémantique/épisodique (Renoult et al., 2012). Certains auteurs les assimilent à de la sémantique personnelle (Martinelli, Sperduti, Devauchelle, et al., 2013 ; Martinelli, Sperduti, & Piolino, 2013) alors que d'autres les différencient clairement de telles connaissances décontextualisées (Holland et al., 2011), allant parfois jusqu'à les analyser en utilisant la même approche que les souvenirs autobiographiques spécifiques (St-Laurent et al., 2009). Plutôt que de les inscrire dans la

classique dichotomie sémantique/épisodique (Tulving, 1972, 1985), certains auteurs proposent de considérer que les souvenirs sémantisés s'inscrivent dans un continuum contextuel entre souvenirs spécifiques et connaissances décontextualisées (Greenberg & Verfaellie, 2010 ; Irish & Piguet, 2013 ; Renault et al., 2012). Un tel point de vue rend compte de la véritable interdépendance qui a d'ailleurs été décrite entre l'une et l'autre composante : d'une part, les souvenirs généraux constituent la base sur laquelle se construisent les souvenirs spécifiques détaillés (Conway, 2009), d'autre part, les souvenirs spécifiques influencent le rappel de connaissances sémantiques personnelles (Westmacott et al., 2004). Aucun outil d'évaluation spécifique n'a été construit pour l'évaluation des souvenirs sémantisés, qui sont le plus souvent considérés comme une tentative échouée de produire une version spécifique d'un souvenir. Dans quelques études, les participants ont eu l'instruction de trouver des souvenirs répétés ou étendus dans le temps sur la base d'une méthode classique d'évaluation de la mémoire épisodique (Martinelli, Sperduti, Devauchelle, et al., 2013 ; St-Laurent et al., 2009).

### *2.2.3.2. Souvenirs sémantisés dans les populations cliniques*

Si les souvenirs sémantisés ont une place à part entière dans le fonctionnement normal du système de mémoire du Self, ils peuvent également être considérés comme une forme dégradée à partir des souvenirs épisodiques dans la pathologie. En effet, les souvenirs sémantisés sont plus fréquents au cours d'un vieillissement pathologique tel que la MA (Addis et al., 2009 ; Piolino et al., 2003), ou de désordres psychiatriques tels que la dépression et le syndrome de stress post-traumatique (Williams et al., 2007). Dans ces populations, les souvenirs qui étaient initialement spécifiques ont tendance à perdre leurs détails contextuels et à devenir « sémantisés » ou « génériques » en raison de l'amnésie épisodique. Les pathologies impliquant les régions temporales internes associées à une atteinte de la mémoire épisodique constituent des modèles privilégiés pour répondre à la question de la nature épisodique ou sémantique des souvenirs sémantisés. Dans de telles études de cas, les souvenirs sémantisés apparaissent altérés comme les souvenirs spécifiques (Grilli & Verfaellie, 2016 ; St-Laurent et al., 2009). En utilisant un outil de mesure précis comme l'AI, St-Laurent et al. (2009) ont montré que les détails 'internes' étaient affectés dans les deux types de souvenirs de façon similaire alors que la structure et le résumé des souvenirs étaient préservés. Dans les maladies neurodégénératives telles que la MA, les études sont restées centrées sur le déficit de la composante spécifique liée à l'atteinte temporelle interne, si bien que les souvenirs sémantisés n'ont pas encore été étudiés à part entière, alors qu'ils pourraient constituer avec la sémantique personnelle les derniers bastions soutenant l'identité personnelle (Addis & Tippett, 2004 ; Prebble et al., 2013) aux stades débutants de la maladie, quand le néocortex est relativement préservé. Pour aborder cette problématique, les substrats anatomiques de la Mab vont être analysés dans ces différentes composantes, avec un intérêt particulier pour les régions temporales internes et néocortex temporal.

### 2.3. Substrats anatomiques de la mémoire autobiographique

A la phénoménologie complexe de la Mab correspondent des substrats neuro-anatomiques tout aussi complexes (Figure 12). Les études en imagerie fonctionnelle ont enrichi considérablement les connaissances sur les substrats anatomiques de la Mab au cours des 20 dernières années. Les paradigmes d'activation en tomographie par émission de positons (TEP) et en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permettent de capturer le réseau mis en jeu au moment où un sujet se remémore un souvenir. Ils ont l'intérêt d'explorer l'ensemble des régions cérébrales et d'analyser l'influence de certaines composantes des souvenirs (niveau de détail, importance personnelle, vivacité...). L'IRMf permet également d'étudier le décours temporel de l'activation et d'en analyser les différentes phases. Les résultats sont toutefois susceptibles d'être influencés par le choix de la tâche contrôle, comme le fait de réutiliser les souvenirs obtenus dans un entretien préalable à la passation de l'IRM, du fait de leur répétition. Des travaux de revue (Cabeza & St Jacques, 2007 ; Maguire, 2001) et des méta-analyses (Martinelli, Sperduti, & Piolino, 2013 ; Svoboda et al., 2006) ont synthétisé l'ensemble du travail réalisé chez les sujets sains. Il ressort un réseau latéralisé préférentiellement -

mais pas exclusivement - à gauche, plus particulièrement lors de la phase de recherche initiale du souvenir, alors que la remémoration plus tardive du souvenir engage un réseau cortical postérieur préférentiellement latéralisé à droite (Svoboda et al., 2006). Les principales régions impliquées comprennent le cortex préfrontal, dans sa partie médiane qui est considérée comme une région centrale de la référence à soi, et ventro-latérale qui serait impliquée dans la recherche stratégique et reconstruction des souvenirs. Les régions temporales internes serviraient d'index vers les différentes pièces des souvenirs épisodiques (détails perceptifs, contexte spatio-temporel), alors que le cortex temporal latéral serait associé à la composante sémantique, i.e. les connaissances personnelles associées aux souvenirs. Enfin, le cortex cingulaire postérieur, le cortex rétrospécial, la jonction temporo-pariétale supporteraient le contexte visuo-spatial et le cortex occipito-pariétal l'imagerie visuelle associés aux souvenirs. De la synthèse proposée par Martinelli et collaborateurs

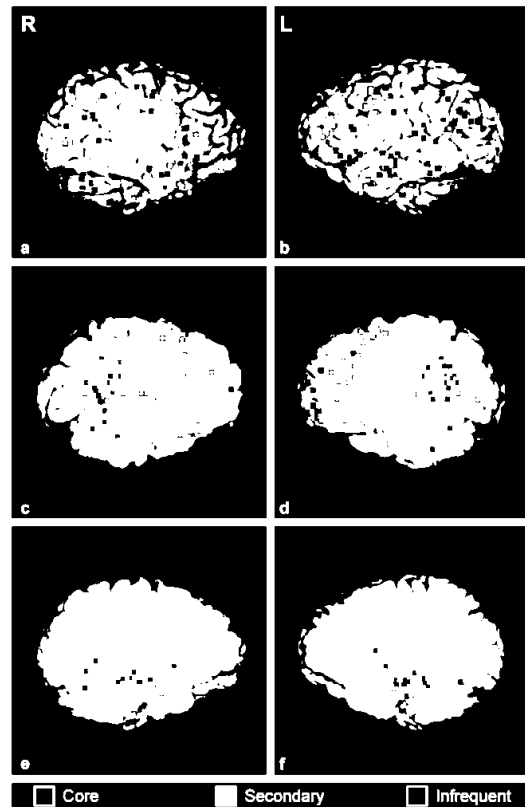


Figure 12 : Substrats anatomiques de la mémoire autobiographique selon la méta-analyse de Svoboda et al. (2006) avec les régions clés activées dans la majorité des études (rouge), les régions secondaires (vert) et peu fréquemment rencontrées (bleu)

(Martinelli, Sperduti, & Piolino, 2013), qui prend en compte à la fois la composante épisodique et sémantique de la Mab, il ressort un réseau impliquant préférentiellement des régions postérieures et régions temporales internes pour la composante épisodique, alors que la composante sémantique implique préférentiellement les régions antérieures (cortex cingulaire antérieur et cortex préfrontal médian) et le cortex temporal antéro-latéral. Si l'on considère la chronologie d'activation de ces régions pendant le rappel des souvenirs épisodiques (Martinelli, Sperduti, & Piolino, 2013 ; Svoboda et al., 2006), on observe dans un premier temps l'implication du cortex préfrontal et temporal latéral, et seulement dans un second temps des régions temporales internes et postérieures (Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Addis, Moscovitch, et al., 2004 ; Botzung et al., 2008 ; Conway et al., 2003 ; Graham et al., 2003 ; Holland et al., 2011). Ces résultats sont supposés refléter l'existence d'une phase initiale de recherche passant par l'élaboration d'indices à partir des connaissances générales personnelles et le contrôle de la pertinence pour le Self lié à l'activation des régions antérieures (cf. troisième partie de l'introduction). S'en suit l'activation de détails perceptifs et contextuels correspondant à la phase de remémoration à proprement parler, liée à l'activation des régions temporales internes et postérieures (Conway et al., 2003 ; Martinelli, Sperduti, & Piolino, 2013). Nous nous intéresserons plus particulièrement au rôle des régions temporales internes en lien avec la spécificité des souvenirs et l'ancienneté des souvenirs, aux substrats de la composante émotionnelle de la Mab, et enfin, aux substrats de la composante sémantique des souvenirs.

### 2.3.1. Hippocampe et voyage mental dans le temps :

L'hippocampe et les régions temporales internes ont un rôle central en mémoire épisodique, y compris dans sa composante rétrograde. Ces régions sont aussi parmi les premières concernées par les processus pathologiques de la MA. Nous avons donc choisi d'y consacrer un chapitre à part entière. Nous aborderons tout d'abord les controverses concernant l'implication des hippocampes en mémoire rétrograde avec les principales théories de la consolidation, illustrées par des cas cliniques, puis nous synthétiserons les connaissances obtenues avec les études d'activation chez les sujets sains, et finalement les études d'imagerie réalisées dans la MA.

#### 2.3.1.1. Théories de la consolidation :

Si l'implication de l'hippocampe dans le stockage en mémoire antérograde est bien établie depuis la description du cas H.M. par Scoville et Milner (1957), il est controversé en mémoire rétrograde. Dans la théorie standard de la consolidation (Squire & Zola-Morgan, 1991) qui dérive de la loi de Ribbot (1882), les mémoires déclaratives, qu'elles soient de nature sémantique ou épisodique, deviendraient indépendantes des régions temporales internes en étant directement accessibles via le néocortex. À l'inverse, dans la théorie des traces multiples (Nadel & Moscovitch, 1997 ; Nadel et al., 2000), ces

propriétés ne s'appliqueraient que pour la mémoire sémantique, alors que les souvenirs épisodiques dépendraient des régions temporales internes pour la durée de leur existence. L'hippocampe servirait d'index pour associer les détails des souvenirs stockés dans différents endroits du néocortex. Plus récemment, la théorie de la transformation (Winocur & Moscovitch, 2011 ; Winocur et al., 2010) distingue l'existence d'une forme strictement épisodique des souvenirs qui resteraient dépendant des régions temporales internes d'une version schématique de ces souvenirs qui se développeraient indépendamment dans le néocortex au fil du temps. Les études de cas d'amnésie rétrograde dont la lésion touche le lobe temporal interne (Moscovitch et al., 2005) mettent tantôt en évidence une atteinte épisodique graduée dans le temps (e.g. Bayley et al., 2003 ; Cermak & O'Connor, 1983 ; Kirwan et al., 2008 ; Kopelman et al., 1999 ; Scoville & Milner, 1957), tantôt non graduée (e.g. Cipolotti et al., 2001 ; Fujii et al., 1999 ; Rosenbaum et al., 2008 ; Viskontas et al., 2000). A côté des lésions temporales internes, soulignons qu'il existe également des cas d'amnésie rétrograde isolée non liées aux régions temporales internes (Kopelman & Kapur, 2001 ; Rubin & Greenberg, 1998), notamment en rapport avec des lésions frontales (e.g. B. Levine et al., 1998) ou des régions postérieures (Ogden, 1993).

#### *2.3.1.2. Imagerie fonctionnelle chez les sujets sains :*

La majorité des études d'imagerie fonctionnelle de la Mab chez les sujets sains fait ressortir l'implication des régions temporales internes et notamment de l'hippocampe dans le rappel des souvenirs autobiographiques (revue dans Svoboda et al., 2006), dépendant en particulier du degré de spécificité des souvenirs (Addis, Moscovitch, et al., 2004 ; Ford et al., 2011 ; Holland et al., 2011 ; B. Levine et al., 2004 ; Maguire & Frith, 2003a ; Maguire & Mummery, 1999). Holland et collaborateurs (2011) ont montré que l'implication de l'hippocampe et du cortex préfrontal variait en fonction de la phase de remémoration du souvenir, les deux structures apparaissant plus particulièrement activées pendant la phase de reconstruction des souvenirs spécifiques. Dans cette étude, les auteurs suggèrent que l'activité hippocampique dépend plus de la spécificité du contexte spatio-temporel que de la richesse en détails épisodiques, alors que l'observation inverse a été faite par Addis et collaborateurs (Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Addis, Moscovitch, et al., 2004). Il faut noter que l'activation de l'hippocampe est également mise en évidence, dans une moindre mesure, au cours du rappel de souvenirs sémantisés (Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Ford et al., 2011 ; Holland et al., 2011 ; B. Levine et al., 2004 ; Maguire & Frith, 2003a ; Maguire & Mummery, 1999). Cette activation qui peut être lié à la présence de détails perceptifs associés à ces souvenirs, du contexte spatial, ou encore au fait que des sujets sains ne puissent s'empêcher d'évoquer des morceaux de souvenirs spécifiques associés aux souvenirs sémantisés lors des sessions d'IRM fonctionnelle. A côté des régions temporales internes, les cortex préfrontal et pariétal médiaux semblent également dépendre du degré de spécificité (Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Ford et al., 2011 ; Holland et al., 2011 ; B. Levine et al., 2004 ; Maguire &

Mummery, 1999). Pour les études d'imagerie fonctionnelle qui ont comparé le rappel de souvenirs anciens par rapport à des souvenirs récents, il apparaît que les régions temporales internes sont activées par le rappel de souvenirs quel qu'en soit l'ancienneté (Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Addis, Moscovitch, et al., 2004 ; Conway et al., 1999 ; Gilboa et al., 2004 ; Graham et al., 2003 ; Maguire & Frith, 2003a ; Maguire et al., 2001 ; Rekkas & Constable, 2005 ; Ryan et al., 2001 ; Steinvorth et al., 2006 ; Svoboda & Levine, 2009 ; Viard et al., 2010 ; Viard et al., 2007), confortant la théorie des traces multiples ou de la transformation. D'autres études montrent une activation plus importante ou exclusive des souvenirs récents (Haist et al., 2001 ; Niki & Luo, 2002 ; Piefke et al., 2003). De telles différences peuvent être expliquées par divers facteurs (difficultés techniques à réaliser les mesures hémodynamiques des régions temporales internes, type de matériel utilisé, la tâche contrôlée utilisée, décours temporel de la remémoration, âge des sujets et ancienneté des souvenirs...), parmi lesquels figurent des aspects qualitatifs de remémoration tels que la richesse en détails, la vivacité, le niveau de conscience, l'importance personnelle, directement liés à la méthode de recueil (cf. § 2.1.1.2.).

### *2.3.1.3. Etudes corrélationnelles dans la MA :*

La MA est un modèle d'étude privilégié pour étudier l'implication de l'atteinte hippocampique sur l'altération de la Mab puisqu'elle se caractérise par une perte des souvenirs épisodiques et qu'elle est associée à une atrophie précoce des régions temporales internes (cf. § 1.2.2.1.). Dans la MA, l'existence d'une altération des souvenirs épisodiques non graduée dans le temps dans une maladie où les lésions débutent au niveau des régions temporales internes, suggère que ces régions sont impliquées dans le rappel des souvenirs autobiographiques quel que soit l'ancienneté des souvenirs. Gilboa et collaborateurs (2005) ont confirmé cette hypothèse par une étude volumétrique en montrant que les scores en Mab épisodique étaient corrélés au volume des régions temporales internes quelle que soit l'ancienneté des souvenirs chez ces patients, confortant la théorie des traces multiples. Ces résultats ont été confirmés par une analyse de forme, qui a montré de surcroît que c'était l'atrophie de certaines sous-régions des hippocampes plutôt que l'atrophie globale qui était impliquée dans le déficit en mémoire épisodique (Thomann et al., 2012). A l'inverse, d'autres études n'ont montré l'implication des régions temporales internes que pour les périodes de vie récentes (Eustache et al., 2004 ; chez des patients aMCI, voir Tomadesso et al., 2015). La stricte épisodicité des souvenirs n'ayant pas été contrôlée dans ces études, on ne peut cependant pas considérer qu'elles soutiennent la théorie standard de la consolidation, l'absence de corrélation aux régions temporales internes pour les périodes anciennes pouvant simplement refléter un phénomène de sémantisation (Eustache et al., 2004). D'autres auteurs n'ont pas non plus mis en évidence de corrélation aux régions temporales internes que ce soit pour les souvenirs récents et anciens chez des patients aMCI, mais l'implication du néocortex temporo-pariétal (Bastin et al., 2013). Une étude combinant imagerie d'activation et

volumétrique et a montré que les patients avaient une activité augmentée de certaines régions durant le rappel des souvenirs autobiographiques par rapport aux sujets sains, en faveur de phénomènes de compensation au début de la maladie, notamment au niveau du cortex préfrontal, où l'activité était directement corrélée à l'atrophie hippocampique (Meulenbroek et al., 2010).

### 2.3.2. Amygdale et composante émotionnelle de la mémoire autobiographique

Un mécanisme susceptible de renforcer les souvenirs autobiographiques menacés par la MA pourrait passer par l'exacerbation émotionnelle des souvenirs, quoique ce phénomène n'apparaît pas préservé de façon consensuelle en mémoire antérograde dans la MA. Intéressons-nous rapidement aux substrats anatomiques associés à la mémoire émotionnelle puis au cas particulier de la MA.

#### 2.3.2.1. *Substrats anatomiques de la mémoire émotionnelle*

Ce sont les régions limbiques qui sont classiquement associées au traitement des émotions et « l'exacerbation émotionnelle de la mémoire » est supposée reposer en particulier sur l'amygdale. Celle-ci est impliquée dans la formation (Adolphs et al., 1997 ; Cahill et al., 1996 ; Canli et al., 2000 ; Dolcos et al., 2004 ; revue dans LaBar & Cabeza, 2006 ; McGaugh, 2004) et la récupération des traces mnésiques dans des tâches de mémoire de laboratoire (Dolan et al., 2000 ; Dolcos et al., 2005 ; Sharot et al., 2004) et en Mab (revue dans Botzung et al., 2010 ; Buchanan, 2007 ; Buchanan et al., 2005, 2006 ; Greenberg et al., 2005 ; Markowitsch et al., 2000 ; Piefke et al., 2003). L'exacerbation émotionnelle passe par une majoration de la connectivité fonctionnelle en augmentant la probabilité qu'un événement soit rappelé (Daselaar et al., 2008 ; Dolcos et al., 2004 ; Greenberg et al., 2005 ; Markowitsch et al., 2000 ; Sharot et al., 2007). Certains auteurs ont également fait le lien entre l'activité de l'amygdale et les aspects qualitatifs des souvenirs, tels que le niveau de détails et le sentiment de reviviscence (Kensinger & Schacter, 2005 ; Markowitsch et al., 2000 ; Sharot et al., 2004). A côté de l'amygdale, les études ont également montré l'implication d'autres régions telles que l'insula (Fink et al., 1996 ; Markowitsch et al., 2000) et le cortex orbito-frontal (Markowitsch et al., 2000 ; Piefke et al., 2003) associées au traitement émotionnel en général (sur le cortex orbito-frontal dans Bechara et al., 2000 ; voir revue sur l'insula dans Critchley et al., 2004). Comme c'est le cas dans le traitement émotionnel en général (Ahern et al., 1991 ; Demaree et al., 2005 ; Ross et al., 1994), les études en Mab ont rapporté une latéralisation préférentiellement droite (Fink et al., 1996 ; Markowitsch et al., 2000) ou une bilatéralisation du réseau de la Mab (revue dans Svoboda et al., 2006).

#### 2.3.2.2. *Amygdale et mémoire émotionnelle dans la maladie d'Alzheimer*

Dans la MA, les lésions atteignent l'amygdale comme les autres structures limbiques dès les stades débutants (Braak & Braak, 1991 ; Hooper & Vogel, 1976). Le lien entre l'exacerbation émotionnelle de la mémoire et les volumes amygdaliens et hippocampique a été démontré en mémoire antérograde



en situation de vie réelle (tremblement de Kobe dans Ikeda et al., 1998 ; Mori et al., 1999) et en mémoire antérograde de « laboratoire » (Landre et al., 2013). En revanche, aucune étude - à notre connaissance - n'a spécifiquement analysé cette association en mémoire rétrograde.

### 2.3.3. Néocortex temporal et composante sémantique de la mémoire autobiographique

Pour aborder les substrats anatomiques de la composante sémantique de la Mab, nous avons choisi de nous intéresser en particulier au néocortex temporal qui est considéré comme le substrat classique de la mémoire sémantique en général et qui pourrait supporter les représentations sémantiques de la Mab aux stades débutants de la MA quand il est relativement préservé. Il faut cependant souligner d'emblée que le réseau sémantique général est en réalité plus étendu, comprenant notamment le cortex préfrontal ventro-latéral, la jonction temporo-pariétale, et le cortex cingulaire antérieur (Binder & Desai, 2011).

#### 2.3.3.1. *Néocortex temporal dans les études cliniques :*

Les études de cas d'amnésie rétrograde ont suggéré que la composante sémantique de la Mab avait des substrats anatomiques distincts de la composante épisodique, indiquant le néocortex, et en particulier les régions temporales latérales pour la sémantique personnelle (De Renzi et al., 1987 ; Eslinger, 1998 ; Hodges et al., 1992 ; Kopelman & Kapur, 2001), comme c'est le cas en mémoire sémantique générale (Binder & Desai, 2011). Dans les études cliniques impliquant des lésions temporales internes, certaines mettent en avant une relative préservation des faits autobiographiques (e.g., Cermak & O'Connor, 1983 ; Oxbury et al., 1997 ; Tulving, 1993 ; Viskontas et al., 2000). Cependant, d'autres études de cas ont montré que les faits autobiographiques pouvaient également être altérés secondairement à des lésions temporales internes, et ce, d'autant plus qu'il existait une atteinte conjointe du néocortex antérolatéral (Grilli & Verfaellie, 2014). Les faits autobiographiques sont ainsi plutôt rapprochés de la Mab épisodique, mais ils apparaissent moins altérés que les événements autobiographiques. Finalement, en distinguant les faits autobiographiques « proches » vs. « éloignés de l'expérience », correspondant respectivement à la sémantique personnelle et aux souvenirs sémantisés, Grilli et Verfaellie (Grilli & Verfaellie, 2016) ont montré que seule la première catégorie était altérée chez des patients avec atteinte des régions temporales internes (n=6), alors que les deux catégories sont altérées chez les patients ayant des lésions conjointes des régions temporales internes et temporales latérales (n=2). Cette étude, bien que limitée par le fait que les lésions soient hétérogènes, que leur étendue ne soit pas strictement connue et par le faible effectif, suggère qu'au sein des lobes temporaux, les souvenirs sémantisés dépendent principalement des régions temporales internes et la sémantique personnelle du cortex temporal latéral.

*2.3.3.2. Néocortex temporal en imagerie fonctionnelle chez les sujets sains :*

La majorité des études de la Mab dans sa composante épisodique impliquent le cortex temporal latéral, en particulier le gyrus temporal moyen (BA21, mais aussi gyrus temporal supérieur et inférieur) préférentiellement à gauche. Cette activation au cours du rappel des souvenirs spécifiques est supposée refléter la présence de représentations sémantiques au sein des souvenirs épisodiques (Svoboda et al., 2006). Cependant, peu d'études en IRMf chez les sujets sains se sont intéressées à la SP (Maguire & Frith, 2003a ; Maguire & Mummery, 1999 ; Maguire et al., 2000). L'activation du néocortex temporo-pariétal apparaît commune à la mémoire sémantique personnelle et à la mémoire sémantique générale, ce qui pourrait suggérer que la sémantique personnelle peut être considérée comme un sous-domaine de la mémoire sémantique (Renoult et al., 2012). A côté du néocortex temporo-pariétal, Maguire et collaborateurs (Maguire & Frith, 2003a ; Maguire & Mummery, 1999 ; Maguire et al., 2000) ont montré la présence d'une plus grande activation du cortex préfrontal médian, du cortex rétrosplénial, du pôle temporal et de la jonction temporo-pariétale en contrastant des connaissances avec implication personnelle par rapport à des connaissances générales. Ces observations rapprochent cette fois-ci la SP de la composante épisodique de la Mab, mais il faut souligner que l'activation des cPFm et rétrosplénial restait moindre pour la SP comparativement aux souvenirs spécifiques (Maguire & Frith, 2003a). Les souvenirs sémantisés sont également associés à la composante sémantique de la Mab quoiqu'ils se rapprochent encore un peu plus de l'épisodicité étant par nature plus « proches de l'expérience » (Renoult et al., 2012). Parmi les rares études qui ont comparé souvenirs sémantisés et spécifiques (Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Addis, Moscovitch, et al., 2004 ; Ford et al., 2011 ; Holland et al., 2011 ; B. Levine et al., 2004 ; Maguire & Mummery, 1999 ; Martinelli, Sperduti, Devauchelle, et al., 2013), certaines ont montré une plus large activation du cortex temporal latéral lors du rappel des souvenirs sémantisés (Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Holland et al., 2011 ; Maguire & Mummery, 1999), qui peut apparaître désactivé par contraste pour les souvenirs spécifiques vivaces (B. Levine et al., 2004). Il est intéressant de souligner que le cortex temporal latéral est plus activé chez les sujets âgés, qui produisent plus de souvenirs sémantisés, comparativement à des adultes jeunes (Maguire & Frith, 2003a). Cependant le rappel des souvenirs sémantisés engage un large réseau commun avec les souvenirs spécifiques, comprenant en particulier les régions temporales internes, ce qui les distingue de la mémoire sémantique personnelle, supposées liées à la présence de détails perceptifs et d'informations contextuelles (revue dans Renoult et al., 2012). En résumé, l'étude des substrats anatomiques des souvenirs sémantisés incite à les distinguer des connaissances et faits personnels et à les rapprocher de la catégorie épisodique chez les sujets sains (Renoult et al., 2012). Dans une étude toute récente de potentiels évoqués chez des sujets sains, Renoult et collaborateurs (2016) ont montré que la sémantique personnelle et les souvenirs sémantisés se distinguaient du profil des souvenirs autobiographiques épisodiques et des faits sémantiques généraux, suggérant que ces

composantes sont proches et qu'elles constituent une transition entre mémoire épisodique et sémantique, en faveur d'un continuum plutôt qu'une dichotomie, entre mémoire épisodique et sémantique (Irish & Piguet, 2013 ; Renoult et al., 2012).

### *2.3.3.3. Etudes corrélationnelles dans la MA :*

Les souvenirs sémantisés chez les patients amnésiques diffèrent de ceux produits par des sujets sains dans la mesure où il ne s'agit pas uniquement d'une instance physiologique mais qu'ils résultent de la perte des détails contextuels associés à la version épisodique initiale des souvenirs. Leurs substrats anatomiques sont donc susceptibles de différer de ceux observés chez les sujets sains et méritent d'être étudiés séparément. Gilboa et collaborateurs (2005) ont montré, au cours d'une étude volumétrique dans la MA, que les substrats anatomiques de la mémoire sémantique personnelle et de la Mab épisodique étaient distincts au sein des régions temporales, la sémantique personnelle étant directement associée au volume des régions temporales latérales bilatérales. Aucune étude ne s'est directement intéressée aux souvenirs sémantisés mais des substrats anatomiques différents ont été mis en évidence pour les souvenirs anciens, plus volontiers sémantisés (Eustache et al., 2004 ; chez des patients MCI voir Tomadesso et al., 2015). Il s'agit de régions plus classiquement assimilées à la mémoire sémantique : le cortex préfrontal gauche (Eustache et al., 2004), le pôle temporal et le cortex cingulaire antérieur (Tomadesso et al., 2015). L'implication de ces régions illustre le phénomène de sémantisation (Cermak, 1984 ; Linton, 1986) qui permet une relative préservation des souvenirs anciens chez ces patients. Aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée spécifiquement aux substrats anatomiques des souvenirs sémantisés chez les patients atteints de MA, alors même que ces souvenirs sont susceptibles de garantir le maintien de l'identité personnelle en évitant la désintégration du soi autobiographique (Addis & Tippett, 2004 ; Prebble et al., 2013).

**Conclusion partie 2 :** Pour résumer cette partie introductive sur la Mab, nous avons mis en évidence le rôle central des régions temporales internes pour la composante épisodique. On peut naturellement supposer que l'altération de cette composante dans la MA soit en rapport avec l'atteinte des régions temporales internes. La MA offre un modèle privilégié pour interroger le rôle de l'hippocampe dans le temps et les théories de la consolidation. Les souvenirs émotionnels pourraient tout particulièrement être touchés en rapport avec l'atteinte amygdalienne. On peut cependant aussi imaginer que des souvenirs marquants émotionnellement forts puissent être mieux conservés chez les patients amnésiques du fait d'un renforcement de la trace mnésique lors de la formation des souvenirs. De tels souvenirs pourraient alors constituer des reliquats de Mab permettant d'alimenter le Self menacé par la maladie. Cela pourrait surtout être le cas pour la composante sémantique de la Mab, qui constitue un continuum entre mémoire épisodique et sémantique et par là semble reposer davantage sur les régions néocorticales, relativement épargnées aux stades débutants de la maladie.

### 3. Self et maladie d'Alzheimer

Le lien entre Mab et identité personnelle est intuitif, établi de longue date dans des disciplines telles que la Philosophie, la Sociologie et la Psychologie. Dans le domaine de l'identité personnelle, la lexicologie est variable avec des définitions qui diffèrent entre le Français et l'Anglais. Les termes identité personnelle, conscience de soi ou encore « Self » sont souvent utilisés de manière interchangeable. Nous adopterons le terme anglais « Self » puisqu'il correspond le mieux au concept que nous souhaitons aborder en lien avec la Mab. Il existe un intérêt croissant pour le Self dans le domaine des Neurosciences cognitives, à la recherche des substrats anatomiques du Self mais sa définition est souvent éludée, les auteurs s'appuyant sur la connaissance subjective du Self qu'a le lecteur. Si la connaissance du Self est intuitive et universelle, acquise par introspection et donnant au sujet qui perçoit, pense, se souvient, se projette, agit, l'impression de singularité, d'unité et de continuité, il est en effet difficile de l'expliciter. Les concepts gravitant autour du Self sont complexes et multiples, intéressant différents domaines de la Psychologie (cognitive, sociale, développementale, clinique), englobant des concepts au demeurant opposés mais complémentaires tels que le corps et l'esprit, l'unicité-la multiplicité, le présent-la continuité, l'objet-le sujet, .... Le Self peut être envisagé à différents niveaux allant de basiques perceptions et représentations corporelles à des processus cognitifs de haut niveau, régissant des comportements complexes telles que les interactions sociales, les valeurs morales, la Mab,.... Ce n'est que récemment que sont apparus des modèles offrant un cadre théorique aux neurosciences cognitives. Quel que soit le modèle, le lien entre Mab et Self est étroit et réciproque, les souvenirs autobiographiques étant essentiels pour maintenir une représentation mentale de soi et un sentiment de continuité dans le temps, le sens de soi étant indispensable pour que les souvenirs soient reconnus comme personnels. Avant d'aborder le Self dans les populations cliniques et ses substrats anatomiques, nous nous intéresserons d'abord aux aspects théoriques sur le Self puis à son lien avec la Mab.

#### 3.1. Aspects théoriques sur le Self et le lien avec la mémoire autobiographique

Dans cette première partie consacrée aux aspects théoriques du Self, après avoir défini le Self et ses principales caractéristiques, nous aborderons les modèles du Self et nous nous attacherons tout particulièrement à présenter le modèle proposé par Prebble et al (2013), puis nous synthétiserons les connaissances sur le lien entre Self et Mab.

##### 3.1.1. Définition du Self

Le Self peut être considéré selon les différents axes : présent - continuité, objet - sujet, unité – multiplicité. Avant d'aborder ces trois axes, voici quelques définitions succinctes qui nous ont semblé éloquentes.

« Dans la perspective des Neurosciences cognitives, [...] le Self est considéré comme une variété de représentations personnelles multidimensionnelles qui dépasse les aspects purement mnésiques et permet de répondre à la question 'qui suis-je ?' » (Piolino, 2000 dans Lechevalier et al., 2008).

« Il s'agit d'un ensemble de processus cognitifs de référence à soi mis en jeu dans la conscience, la perception, ou encore la Mab » (Northoff et Bermpohl, 2004 dans (Lechevalier et al., 2008).

« C'est ce à quoi on pense en disant 'je' » (Baumeister, 1999)

#### **3.1.1.1. Self au présent – Self à long terme :**

Le Self et la conscience peuvent être envisagés à différents niveaux, allant de basiques perceptions et représentations corporelles à des processus cognitifs de haut niveau régissant des comportements complexes telles que les interactions sociales, les valeurs morales et la Mab. Damasio (2002) rend bien compte des différents degrés de complexité sur lesquels repose le Self dans son ouvrage « le sentiment même de soi » (voir aussi Damasio, 1998 ; Damasio, 2003). Le premier degré, le « Proto-Soi », correspond à une représentation non consciente transitoire de l'état de l'organisme ou état de veille. Quand le Proto-Soi rentre en interaction avec un objet à un moment donné et dans un lieu donné, il émerge une représentation de l'objet, de l'organisme et de la relation sujet-objet qui reste transitoire mais qui confère à l'individu un sentiment de soi et d'unité au moment présent (« Soi-Central » associé à la « conscience-noyau »). Enfin, à partir de la réactivation de fichiers permanents du soi-central sous la forme d'une représentation cohérente et récurrente de souvenirs personnels et l'anticipation d'expériences futures, il émane un sentiment élaboré de soi donnant de la substance à l'identité et à la personnalité d'un individu et l'inscrivant dans la continuité du passé et du futur (« Soi-Autobiographique » associé à la « conscience-étendue »). Dans le même esprit, Gallagher (2000) propose l'existence d'un « Self minimal » au moment présent et d'un « Self narratif » à long terme. Cette distinction a été reprise dans le modèle de Prebble et al. (2013) dans la division entre « Self au moment présent » et « Self à long terme » (ou « étendu dans le temps » ; cf. § 3.1.2.).

#### **3.1.1.2. Subjectivité-objectivité du Self :**

Le Self renvoie à la notion de conscience et partage ses caractéristiques. La conscience (étymologie latine : *con* = avec, *scientia* = connaissance) est la connaissance, intuitive ou réflexive immédiate que chacun a de son existence et du monde extérieur (Larousse). La conscience est « intentionnelle » (E. Husserl, 1900 dans McIntyre & Woodruff Smith, 1989), elle est conscience « *de* quelque chose à connaître » et renvoie à la notion d'objectivité. Mais la conscience renvoie également à la subjectivité puisqu'elle implique l'expérience d'un sujet, c'est un phénomène entièrement privé, à la première personne, un point de vue singulier. La conscience n'apparaît que lorsque l'objet, le sujet et leur relation peuvent être représentées. Damasio (2002) fait référence à des « configurations mentales ou

cartes » ou à un « film cérébral », qui associent l'objet à percevoir et l'observateur en lui donnant un « sentiment de soi dans l'acte de connaître » (Damasio, 2002). Dans le cas de la conscience de soi, le sujet devient objet, on parle de conscience *réflexive*, qui est une forme de métacognition. C'est W. James (James, 1890) qui fait émerger la notion de « Self », en le décrivant à la fois comme sujet (« I-Self » ou « je ») et comme objet (« Me-Self » ou « moi ») de la représentation subjective qu'un individu a de lui-même. Ainsi, les processus associés au Self peuvent être divisés en représentations explicites (« Me-Self ») et implicites (« I-Self »). La notion de « Me-Self » renvoie à un contenu *matériel* verbalisable. Les termes « Self déclaratif » (Martinelli, Sperduti, & Piolino, 2013) et « Self épistémologique » (Klein, 2012 ; Klein & Gangi, 2010) y font également référence. Le « Me-Self » implique des processus explicites qui mettent en jeu des fonctions cognitives complexes directement liées avec la mémoire déclarative. C'est la composante du Self la plus facile à aborder et ses bases neuronales ont été explorées dans de nombreux paradigmes. Les représentations implicites du « I-Self » sont également désignées par le terme « Self ontologique » (étymologie grecque *ontos* = ce qui est) puisqu'il fait référence à l'être (Klein, 2012). Les processus implicites comprennent le sens de propriété du corps, des pensées et d'agentivité, qui sont respectivement liés à la proprioception, à l'introspection et à la planification / exécution de l'action, renvoyant vers le sujet qui ressent, pense, se remémore, agit... C'est la composante la plus difficile à définir et par conséquent à étudier

### **3.1.1.3. Unicité et multiplicité du Self :**

L'identité personnelle est directement liée au Self, elle est subjective, englobe des notions comme la conscience et la représentation de soi. Elle se caractérise par constance, unité, reconnaissance du même. L'Identité en Psychologie est définie comme « sentiment subjectif et tonique d'une unité personnelle et d'une continuité temporelle » (E. Erikson, 1972). J. Locke (1690) souligne le rôle « [essentiel de la mémoire] dans l'identité personnelle, elle lui confère un sentiment de continuité. Le sentiment d'unité et de cohérence à un moment donné en lien avec la conscience de soi (ou « Self-awareness ») est désigné par le terme « Self synchronique » dans le modèle de Prebble et al. (2013) ; le sentiment de continuité dans le temps passé et futur par le terme de « Self diachronique » (cf. infra). A côté de l'unicité du Self, Klein (2010) met en avant la multiplicité du Self. L'unité apparente du Self telle qu'elle est perçue par un individu dépend en réalité de plusieurs systèmes séparés qui interagissent : (1) les souvenirs épisodiques d'événements personnels ; (2) les représentations sémantiques résumées de traits de personnalité ; (3) les connaissances sémantiques de faits personnels ; (4) l'expérience de continuité dans le temps (lien avec la conscience auto-néotique) ; (5) le sens d'agentivité et de propriété ; (6) la conscience réflexive ; (7) le Self physique. Si ces composantes contribuent à l'expérience subjective singulière du Self, elles seraient cependant indépendantes.

### 3.1.2. Modèle du Self (Prebble et al., 2013)

Etant donné les multiples caractéristiques du Self, il est difficile de proposer un modèle complet et synthétique. En rapport avec la Mab, on considère classiquement que le Self « objectif » ou « déclaratif » repose sur trois systèmes indépendants mais connectés (Conway, 2005 ; Haslam et al., 2011 ; Klein, 2010 ; Martinelli, Sperduti, & Piolino, 2013) : les souvenirs autobiographiques épisodiques, la sémantique personnelle, souvenirs sémantisés, les représentations sémantiques résumées de l'identité personnelle ou « Self-conceptuel ». Cette dernière composante, le « Self-conceptuel », est constituée de croyances personnelles, de valeurs morales, d'attitudes (Conway, 2005), de traits de personnalité (Klein, 2010) ou d'autres caractéristiques identitaires (Haslam et al., 2010) qu'un individu reconnaît comme siennes, et qui représentent son identité personnelle. Cette approche a l'intérêt d'envisager les représentations du Self « objectif » selon différents degrés d'abstraction, mais elle ne met pas en valeur la composante « subjective » du Self.

	<b>Self subjectif « I-Self »</b>	<b>Self objectif « Me-Self »</b>
<b>Self présent « Unité synchronique »</b>	<p><b>A. Sens subjectif de soi</b> Expérience pré-réflexive "Self awareness"</p>	<p><b>B. Self-conceptuel</b> Traits personnels Estime de soi Image de soi</p>
<b>Self à long terme « Unité diachronique »</b>	<p><b>C. Continuité phénoménologique</b> Conscience auto-noétique (voyage mental dans le passé et dans le futur)</p>	<p><b>D. Continuité sémantique</b> Sémantique personnelle Souvenirs sémantisés Chronologie temporelle Continuité narrative</p>

Figure 13 : Modèle du Self de Prebble et al. (2013) constitué d'une matrice à deux entrées avec un axe de subjectivité (horizontal) et un axe de temporalité (vertical)

Prebble et al (2013) ont récemment proposé un modèle du Self dans lequel les caractéristiques essentielles du Self ont été intégrées sur deux axes dans une élégante simplicité (cf. Figure 13 représentant une matrice à deux entrées). L'**axe de subjectivité (horizontal)** représente la dichotomie entre Self subjectif (« I-Self ») et Self objectif (« Me-Self »). Le **Self subjectif** fait référence à l'expérience phénoménologique consciente de soi, le **Self objectif** aux représentations mentales des soi. L'**axe de temporalité (vertical)** distingue le **Self au moment présent** (ou « Self synchronique ») du **Self à long terme** (« étendu dans le temps » ou « Self diachronique »). L'unité synchronique permet à un individu de réconcilier divers aspects de soi au sein d'une expérience unique à un moment donné,

l'unité diachronique de se percevoir comme une même personne au cours du temps malgré les changements qui interviennent. Il en résulte quatre composantes distinctes organisées de façon hiérarchique selon deux axes :

**Le Self au moment présent (axe horizontal supérieur) :**

**Le « sens subjectif de soi » (Figure 13.A. à gauche)** correspond au Self subjectif au moment présent. C'est le ce qui confère à l'individu un sentiment d'unité sans arrêt renouvelé. Elle englobe deux niveaux différents de conscience de soi. Au premier niveau, l'expérience « pré-réflexive » correspond à un flux d'expériences perceptuelles (« stream of consciousness » W. James, 1890) et à un sentiment d'agentivité (Leary & Tangney, 2012). C'est ce qui correspond aux concepts de « soi central » (Damasio 2002 ; 2003) et de « Self minimal » (Gallagher, 2000). Le deuxième niveau, plus complexe, correspond à la conscience de soi « réflexive » qui implique une analyse méta-cognitive du contenu de notre expérience subjective (Klein & Gangi, 2010 ; Leary & Tangney 2012). Cette composante du Self est désignée en anglais par le terme « Self awareness » qui ne connaît pas d'équivalent en Français. Nous référerons à ce niveau réflexif par « sens subjectif de soi » dans la partie expérimentale dans la mesure où le niveau pré-réflexif ne fait pas l'objet des évaluations. Cette première composante serait un prérequis pour toutes les autres composantes du Self. C'est le sens subjectif de soi qui confère aux représentations du soi un sentiment d'appartenance et rend cohérent les souvenirs autobiographiques par rapport aux objectifs individuels et au Self-conceptuel (cf. notion de « working Self » dans Conway, 2005). L'unité temporelle du sens subjectif de soi au moment *présent* par rapport au Self à long terme pourrait correspondre une réalité subjective associée à un objectif personnel donné (Conway et al., 2004).

**Le « Self conceptuel » (SC, Figure 13.B. à droite)** ou « Self-concept » selon la terminologie de Prebble et collaborateurs (2013) correspond au Self « objectif » au moment présent. Il désigne un ensemble d'attributs personnels, de traits de personnalité, de croyances, de valeurs, de statut social, de rôles, de caractéristiques physiques, qu'un individu s'attribue à soi-même (Conway, 2005). Selon Prebble et collaborateurs (2013), le « Self-concept » est plus large puisqu'il comprend également l'estime de soi et l'image de soi. Nous adopterons cependant le terme « Self-conceptuel » qui nous semble plus adapté en Français, ce d'autant plus que l'estime de soi et l'image de soi ne seront pas évalués dans la présente étude. Pour le Self objectif, le moment *présent* renvoie à une période de vie courante marquée par des événements la distinguant des périodes passées (Conway, 2005).

**Le Self à long terme (axe horizontal inférieur) :**

**La « continuité phénoménologique » (Figure 13.C. à gauche)** correspond au Self subjectif à long terme, directement en lien avec la Mab épisodique. Le sentiment de continuité phénoménologique



donne à l'individu l'impression qu'il est toujours le même malgré les nombreux changements survenus au cours du temps. La composante subjective de soi à long terme correspond à la continuité phénoménologique associée au voyage mental dans le temps, qui n'est autre que la « conscience auto-noétique » de Tulving (1985 ; 2002). La conscience auto-noétique confère aux souvenirs un sentiment d'appartenance à soi comme c'est le cas pour le sens subjectif de soi aux perceptions au moment présent. Celle-ci s'applique à la fois au passé et au futur (Suddendorf & Corballis, 2007 ; Tulving, 2005) en « offrant aux individus la possibilité d'appréhender leurs expériences subjectives au cours du temps et de percevoir le moment présent à la fois comme une continuité de leur passé et comme les prémices de leur futur » (Wheeler et al., 1997).

Quant à **la « continuité sémantique » (Figure 13.D. à droite)**, elle correspond au Self objectif à long terme. Elle repose sur les représentations de soi dans le temps tels que les souvenirs sémantisés, la SP et les histoires de vie ou « lifestories ». Ces représentations autobiographiques plus abstraites et résumés que les souvenirs épisodiques sont plus à même de véhiculer une continuité narrative (Conway, 2005 ; McAdams, 2001 ; Pasupathi et al., 2007 ; Rathbone et al., 2009 ; Singer & Bluck, 2001).

### 3.1.3. Lien entre mémoire autobiographique et Self

Le lien entre systèmes de mémoire et Self est bien établi (Conway, 2005 ; Haslam et al., 2011 ; Klein, 2010 ; Martinelli, Sperduti, & Piolino, 2013). Il existe une relation réciproque entre Mab et Self. Le sens de soi est un pilier de la Mab et influence l'encodage, le stockage et la récupération des souvenirs (Conway & Pleydell-Pearce, 2000). La Mab nourrit le Self en lui donnant une continuité dans le temps et en le mettant à jour (Conway, 2005 ; Klein, 2010). Nous nous proposons d'analyser respectivement la relation entre Self et les composantes épisodiques et sémantiques de la Mab, puis d'aborder une forme de souvenirs hautement liée au Self, les Self-Defining Memories (SDMs) ou souvenirs marquants.

#### 3.1.3.1. Self et Mab épisodique :

La place du Self dans la Mab épisodique telle qu'elle a été décrite par est centrale dans la mesure où c'est le sens subjectif de soi projeté dans le passé qui correspond à la conscience auto-noétique (Tulving, 1985, 2002, 2005). Le sens subjectif de soi au moment présent est donc considéré comme un prérequis indispensable à l'émergence d'une conscience auto-noétique (Prebble et al., 2013). En particulier, le sens subjectif au moment de l'encodage et de la récupération des souvenirs, est nécessaire pour identifier les souvenirs autobiographiques comme étant personnels et appartenant au passé, et les distinguer d'autres types de représentations mentales (Klein et al., 2004 ; Prebble et al., 2013). La conscience auto-noétique est liée à la capacité de reviviscence des détails perceptifs, pensées, émotions de l'expérience originale, revécus à la première personne lors de la récupération des

souvenirs autobiographiques (B. Levine et al., 2002 ; Piolino et al., 2008 ; Tulving, 2002). C'est ce qui confère au « je » (I-Self) le sentiment d'être le propriétaire du souvenir ou encore d'être le voyageur du voyage mental dans le temps (Prebble et al., 2013 ; Tulving, 2005). Ce processus s'applique à la construction mentale de scénarios futurs (Suddendorf & Corballis, 2007 ; Tulving, 2005). De la conscience auto-noétique émergerait une unité et une continuité dans le temps du Self phénoménologique (Prebble et al., 2013) qui est le même dans les lieux et instants du passé et du futur, que dans l'ici et maintenant. Cependant, peu d'études ont analysé le sentiment de continuité dans le temps à proprement parler (Troll & Skaff, 1997) et le lien avec les capacités de Mab.

Par ailleurs, le sens subjectif de soi, assimilé au « working Self » du modèle de mémoire de Conway (2005), peut être envisagé comme un système de contrôle exécutif qui permet de rendre cohérents les souvenirs autobiographiques avec les objectifs personnels et le SC. Réciproquement, la mémoire des événements personnels peut être considérée comme un moyen de réguler les comportements complexes d'un individu pour atteindre ses objectifs, planifier ses actes, ajuster sa motivation, en se remémorant les expériences passées (Conway, 2005 ; Stuss & Levine, 2002 ; Wheeler et al., 1997).

Enfin, la Mab est également supposée contribuer à la formation et au renouvellement du SC (Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Conway et al., 2004 ; Leary & Tangney, 2012 ; Rathbone et al., 2009 ; A. E. Wilson & Ross, 2003). En effet, les souvenirs autobiographiques illustrent et contextualisent les thèmes de vie et concepts qui leurs sont associés (Conway, 2005). C'est potentiellement en s'appuyant sur ses souvenirs personnels qu'une personne sait qu'elle possède tel ou tel trait de personnalité (Klein, 2010). C'est en particulier le cas pour les souvenirs de la période adulte jeune qui correspond au pic de réminiscence, chargée en souvenirs définissant le soi (Conway, 2005 ; Rathbone et al., 2008 ; Singer & Bluck, 2001). En faveur d'une interaction entre SC et Mab, il a été montré que les connaissances du SC testées avec des « I Am statements » sont effectivement associées à des souvenirs illustratifs datant de la période d'intégration de la caractéristique au Self (Rathbone et al., 2008). Si les représentations du SC semblent pouvoir être déduites des souvenirs d'événements ou encore être stockées avec des souvenirs d'événements illustratifs, elles pourraient également être formées à partir de ces souvenirs puis stockées indépendamment (Klein & Lax, 2010 ; Klein et al., 1996). C'est l'idée que confortent certains cas d'amnésie, où la connaissance des traits de personnalité semble résister au déficit en mémoire épisodique, en faveur d'une indépendance fonctionnelle du SC par rapport à la Mab dans sa composante épisodique (Klein, 2010 ; Klein & Gangi, 2010 ; Klein & Lax 2010). En effet, la composante épisodique de la Mab est fragile par nature, notamment au cours du vieillissement normal, et elle est dénuée de la dimension conceptuelle caractéristique des représentations sémantiques, plus à même de conserver la leçon tirée d'une expérience ou la connaissance des traits de personnalité (Haslam et al., 2011 ; Pasupathi et al., 2007).

### 3.1.3.2. *Self et Mab sémantique :*

La composante sémantique de la Mab prend une place prépondérante notamment dans l'étude du lien avec le Self (Addis & Tippett, 2004 ; Martinelli, Sperduti, & Piolino, 2013 ; Prebble et al., 2013). Le modèle théorique de Conway (Conway, 2005, 2009 ; Conway & Pleydell-Pearce, 2000 ; Conway et al., 2004) a l'intérêt de souligner des aspects plus conceptuels que celui de Tulving. L'accent est mis sur les souvenirs sémantisés et d'autres formes plus abstraites de Mab qui permettent de construire et de maintenir une représentation mentale stable et cohérente du Self dans le temps. En effet, le Self à long terme y est décrit comme une représentation sémantique de l'individu reposant notamment sur les schémas de vie, les périodes de vie, et les souvenirs sémantisés, qui offrent une structure pour reconstruire les souvenirs épisodiques. Ces représentations sémantiques correspondent au Self objectif ou « Me-Self » à long terme tel qu'il est envisagé dans le modèle de Prebble et al. (2013). Ces formes de Mab conceptualisées à partir de souvenirs épisodiques, seraient une transition nécessaire pour influencer le SC en permettant de prendre du recul sur les événements concrets et en généralisant des connaissances sur le Self à partir de représentations récurrentes dans diverses situations (Conway et al., 2004 ; Singer & Blagov, 2004).

A côté de la continuité phénoménologique, un sentiment de continuité peut émerger de la reconstruction chronologique de nos histoires de vie, formées à partir de souvenirs dans leur forme sémantisée (chronologie temporelle, périodes de vie) ou encore à partir de leur réinterprétation (« compte-rendu narratif » ou « lifestories ») et des connaissances sur soi à long terme (Addis & Tippett, 2004 ; Bluck & Habermas, 2001 ; Conway & Pleydell-Pearce, 2000 ; Pasupathi et al., 2007 ; Prebble et al., 2013 ; Singer & Blagov, 2004). Dans le modèle de Conway (Conway, 2005 ; Conway & Pleydell-Pearce, 2000), les « lifestories » représentent le plus haut degré d'intégration du système de Mab et du Self puisqu'elles impliquent un raisonnement autobiographique avec la mise en place de liens thématiques entre le passé, les changements intervenus dans le Self à long terme, et finalement le SC au moment présent (Bluck & Habermas, 2001 ; Pasupathi et al., 2007). De nature plus abstraites, ces représentations sémantiques autobiographiques sont plus à même de synthétiser une quantité importante d'informations que les souvenirs épisodiques et de constituer par la même une source de continuité et d'explications pour le SC au moment présent (Pasupathi et al., 2007 ; Prebble et al., 2013 ; Thomsen, 2009). Au cours du vieillissement normal il existe une perte des détails épisodiques et une prépondérance de la composante sémantique (B. Levine et al., 2002 ; Piolino et al., 2003) qui va de pair avec des capacités de raisonnement narratif accrues (McLean, 2008 ; Pasupathi & Mansour, 2006).

Le SC lui-même constitué de représentations personnelles (traits de personnalité, valeurs morales, croyances personnelles, statut social, motivations, caractéristiques physiques, possessions) est également envisagé comme une forme de mémoire sémantique personnelle (Conway et al., 2004 ;

Leary & Tangney, 2012 ; Renoult et al., 2016) et pourrait constituer une forme plus abstraite et résumée de la composante sémantique de la Mab (Martinelli, Sperduti, & Piolino, 2013). Etant de nature résistant au changement, le SC à long terme est susceptible de constituer une source de continuité pour le Self (Conway et al., 2004) mais aucune étude n'a montré à ce jour qu'il est suffisant pour donner un sentiment de continuité, indépendamment des connaissances sur soi à long terme et de la continuité phénoménologique (Prebble et al., 2013).

### *3.1.3.3. Les souvenirs marquants pour le Self ou « Self Defining Memories » (SDMs) :*

Les SDMs sont des souvenirs autobiographiques hautement reliés au Self dont le concept a été développé par Singer & Moffitt (Singer & Moffitt, 1991-92). Ce sont des souvenirs marquants qui permettent d'expliquer qui nous sommes à une autre personne. Le contenu et les émotions de ces souvenirs varient au cours de la vie avec les changements de but, de désirs et d'intérêts. Il s'agit de souvenirs émotionnellement intenses, vivaces, régulièrement rappelés, reliés thématiquement à d'autres souvenirs et associés à des conflits persistants ou non résolus. Les SDMs sont évalués par leur spécificité, leur affect, leur contenu et leur « intégration » (Blagov & Singer, 2004). Au cours du vieillissement, il existe un déficit de Mab épisodique mais les sujets restent capables de fournir des souvenirs d'évènements marquants pour le soi, dans une forme sémantisée (Singer et al., 2007) ou spécifique (Martinelli et al., 2012), selon les études. De façon générale, même si les SDMs peuvent rester spécifique lorsqu'ils concernent des évènements particuliers, il s'agit de souvenirs qui ont été racontés et repensés maintes fois, par conséquent remaniés et réinterprétés comme les souvenirs « sémantisés » (Cermak, 1984 ; Linton, 1986) et ne reflètent plus de façon brute l'expérience initiale (Singer & Blagov, 2004). Blagov et Singer (2004) ont d'ailleurs montré que les participants attribuent plus facilement du sens aux souvenirs sémantisés qu'aux souvenirs spécifiques. C'est par le terme « intégration » (ou « meaning-making ») que les auteurs font références au traitement narratif des souvenirs, qui consiste à leur donner du sens et faire des liens thématiques entre différents souvenirs. Par exemple, « Face à ce patient en détresse respiratoire, j'ai été étonnée par la réaction très calme du réanimateur qui a commencé par interroger le bien-fondé de réanimer un patient avec une pneumoconiose. En effet, si c'est l'évolution naturelle de la maladie, le patient risquerait de rester dépendant du respirateur, ce qui doit idéalement être discuté en amont... En l'occurrence, il s'agissait d'une décompensation dans le cadre d'une surinfection donc il était tout à fait justifié de le réanimer. Il n'y avait malheureusement pas de place en Réanimation médicale, on a essayé de négocier avec le sénior des soins intensifs de Cardiologie pour de la ventilation non invasive, et c'est finalement le Réanimateur chirurgical qui a accepté le patient. Quand on est arrivé au pas de la porte du service de Réanimation le patient était en train de s'épuiser, il a fallu l'intuber immédiatement. Dès cette première garde, j'ai pu me rendre compte qu'il était nécessaire de prendre de la distance pour analyser

une situation d'urgence avec calme, ce que j'ai généralement pu faire par la suite... ». Le processus d'intégration serait essentiel pour former des représentations abstraites du Self (Pasupathi et al 2007) et lui attribuer un sentiment de continuité (Rathbone et al., 2009). Ces souvenirs garantiraient l'intégration et le maintien de nouveaux aspects acquis du Self au sein du SC (Conway, 2005).

Pour résumer cette partie théorique, le concept de Self est complexe et comporte des composantes distinctes, ce en fonction du temps (Self présent ou à long-terme) et de la subjectivité (Self subjectif ou objectif). A partir de ces conceptions théoriques, différentes hypothèses peuvent être formulées sur les relations qui existent entre les différentes composantes du Self, notamment la dépendance du SC à la Mab sémantisée pour être mis à jour ou encore d'envisager le sens subjectif de soi comme un prérequis à toutes les autres composantes du Self. Dans une approche neuropsychologique, les populations cliniques offrent l'opportunité de tester ces différentes hypothèses, la MA constituant un modèle privilégié puisqu'elle associe une altération du Self et de la Mab.

### 3.2. Evaluation du Self dans les populations cliniques

Après avoir posé les bases théoriques nécessaires à l'étude du Self, nous proposons une synthèse des différents outils d'évaluation, avant d'aborder les différentes composantes du Self dans les populations cliniques, tout d'abord au travers des études de cas, puis dans les maladies neurodégénératives telles que la MA.

#### 3.2.1. Outils d'évaluation :

Les tâches de Mab, préalablement décrites dans la deuxième partie, permettent à la fois d'évaluer le sens subjectif de soi à long terme et la continuité sémantique, en distinguant les souvenirs épisodiques des souvenirs sémantisés, par l'étude phénoménologique des souvenirs autobiographiques (e.g. paradigme R/K) ou de la sémantique personnelle (AMI, Kopelman et al., 1989). Dans le contexte plus général du Self, il nous semble pertinent d'étudier « les souvenirs marquants pour le Self » ou « Self defining memories » (SDMs, Blagov & Singer, 2004), qui sont plus particulièrement reliés au Self. Comme cela a été discuté au chapitre précédent, il s'agit d'une catégorie de souvenirs à cheval entre continuité subjective et sémantique et qui intègre également la notion de SC. L'étude du raisonnement narratif par les comptes-rendus narratifs (« lifestories » et « lifescrpts » Bluck & Habermas, 2001 ; McAdams, 2001 ; Singer & Blagov, 2004) pourrait constituer un moyen privilégié pour étudier la continuité sémantique (Prebble et al., 2013). Le sentiment de continuité peut être étudié par de simples questions : « dans quelle mesure êtes-vous resté le même ? » ; « dans quelle mesure avez-vous changé avec les années ? » (Troll & Skaff, 1997).

Le SC peut être évalué par des questionnaires de personnalité tels que le Tennessee Self Concept Scale (TSCS (TST, Fitts & Warren, 1996) ou de jugement d'adjectifs ou de connaissances personnelles (e.g. Klein et al., 2003 ; « Interpersonal Adjectives Scale » dans Rankin et al., 2005 ; « Self-Identity in Dementia Questionnaire » dans Cohen-Mansfield et al., 2006), ou encore par des tests de fluence de traits personnels tels que le Twenty Statement Test (TST, Kuhn & McPartland, 1954 ; Rhee et al., 1995) où il s'agit de donner jusqu'à 20 affirmations (« I Am statements ») répondant à la question « qui suis-je ? ». A côté de ces méthodes d'évaluation quantitative, des méthodes qualitatives sont également employées, particulièrement dans les populations cliniques (Caddell & Clare, 2010). Il s'agit de tâches telles que la reconnaissance de soi dans un miroir ou sur des supports tels que des photos ou vidéos, ou encore l'analyse de l'utilisation du pronom « je » dans le discours. Ces approches ne permettent néanmoins pas de distinguer le SC du sens subjectif de soi.

Le sens subjectif de soi est l'aspect du Self le plus délicat à aborder par des paradigmes expérimentaux. En particulier l'étude du sens de soi pré-réflexif ne devrait pas passer par un rapport verbal (Mishara, 2007 ; Prebble et al., 2013). Cela peut être investigué en imagerie fonctionnelle au cours de tâches sensori-motrices qui évaluent l'agentivité et le sens de propriété du corps (e.g. Farrer & Frith, 2002) ou encore au cours de tâches impliquant un changement de perspective entre condition égocentrée et allocentrée (e.g. Vogeley et al., 2004). Le sens subjectif de soi au niveau réflexif (ou « Self-awareness ») implique des phénomènes d'introspection avec la construction de représentations mentales (Prebble et al., 2013). De telles facultés métacognitives comprennent la méta-mémoire (R. G. Morris & Hannesdottir, 2004 ; Nelson & Narens, 1990) qui peut être évaluée par des questionnaires de méta-mémoire, en auto et hétéro-évaluation (e.g. Michon et al., 1994 ; Starkstein et al., 1996), par des jugements de confiance au cours du rappel en mémoire (e.g. Kelemen et al., 2000) tel que le paradigme R/K (Gardiner, 2001). Dans les populations cliniques, la conscience de soi peut plus globalement être abordée par l'évaluation de l'anosognosie (e.g. entretien structuré A&A dans Lindau & Bjork, 2014).

### 3.2.2. Etudes de cas

Les études de cas représentent une opportunité unique d'étudier le lien entre la Mab et le Self (Klein & Loftus, 1996). Les cas d'amnésie sévère illustrent la perte de continuité phénoménologique du Self liée à l'incapacité de se rattacher au moindre souvenir épisodique. Prebble et collaborateurs (2013) illustrent le propos en rapportant le ressenti de trois cas d'amnésiques très connus dans la littérature : « c'est comme de nager au milieu d'un lac » (K.C., Tulving 1993) ; « [comme si] j'étais devenu conscient pour la première fois [à chaque instant] » (C.W., Wilson et al., 2008) ; « à cet instant tout me paraît limpide, mais qu'est-il arrivé juste avant ? » (H.M., Postle, 2009).

### 3.2.2.1 *Self-conceptuel* :

Le SC peut être envisagé comme une forme de mémoire sémantique, certaines études de cas ayant d'ailleurs suggéré qu'elle était indépendante de la Mab épisodique. C'est le cas du patient KC (Tulving, 1993), chez qui la mémoire sémantique était préservée et qui était conscient des changements de personnalité intervenus suite à son accident, malgré une amnésie épisodique massive (voir aussi Klein et al., 1996, 2002 ; Rathbone et al., 2009). D'autres cas illustrent l'indépendance du SC, au moins partielle, par rapport à la mémoire sémantique puisqu'il peut être préservé alors que la mémoire sémantique générale et la composante sémantique de la Mab sont altérées (Klein & Lax, 2010). Ces études de cas suggèrent que la formation et l'accès à des représentations de soi telles que les traits de personnalité ne dépendent pas des capacités à se rappeler d'événements autobiographiques illustratifs. Cela conforte l'hypothèse selon laquelle ces représentations qui sont des résumés abstraits du Self seraient formées et stockées indépendamment des souvenirs épisodiques, dans un sous-système mémoire sémantique (Klein, 2010 ; Klein & Lax, 2010). Selon ces auteurs, la connaissance des traits de personnalité serait conceptualisée à partir d'événements et du comportement adopté au cours d'événements, si bien que les souvenirs autobiographiques viennent modeler le SC, mais les jugements personnels pourraient aussi être directement accessibles. Le fait que dans certains les connaissances sur soi au moment présent sont préservées alors que celles concernant le passé sont perdues, suggère qu'elles sont stockées indépendamment en fonction de leur ancienneté (Tulving, 1993). Puisqu'il s'agit d'études lésionnelles, il est également possible que des mécanismes de compensation soient mis en jeu, par exemple chez les patients avec amnésie épisodique, qui pourraient passer par des reliquats de souvenirs sémantisés (Conway, 2005 ; Corkin, 2002).

### 3.2.2.2. *Sens subjectif de soi* :

En revanche, certaines études de cas chez des patients atteints de lésions préfrontales montrent que l'altération de la Mab dans sa composante autoéotique (paradigme R/K) est altérée parallèlement au sens subjectif de soi (B. Levine et al., 1999 ; Stuss & Levine, 2002). On note par exemple le cas d'un patient atteint d'une lésion préfrontale ventro-latérale et déconnection fronto-temporale qui décrit une impression de distance subjective par rapport aux souvenirs (B. Levine et al., 1999) ; ou encore des difficultés d'adaptation du comportement peuvent être observées face à des situations inhabituelles (revue dans Stuss & Levine, 2002). Cependant, les études se sont plus intéressées au sens subjectif de soi dans le temps qu'au moment présent (Prebble et al., 2013). Les observations de patients amnésiques sévères tels que HM (Scoville & Milner, 1957 ; Corkin, 2002), CW (B. A. Wilson et al., 2008), KC (Tulving, 1993) avaient une conscience de soi préservée au moment présent (conscients de leur amnésie rétrograde, capables de décrire, évaluer, réagir émotionnellement par rapport à des

situations...) suggérant que les régions temporelles internes n'étaient pas cruciales pour de telles capacités (Prebble et al., 2013).

### 3.2.3. Maladies neurodégénératives

Parmi les maladies neurodégénératives, la MA est un modèle d'étude privilégié puisqu'elle se caractérise par une perte des souvenirs autobiographiques et évolue vers ce qui est classiquement considéré comme une « perte de soi » (e.g. "the 'unbecoming' of self" Fontana & Smith, 1989). Ce point de vue est en réalité controversé, semblant à la fois dépendre du stade de la maladie, de l'aspect du soi qui est étudié, et du paradigme expérimental (revue dans Caddell & Clare, 2010). En effet, certaines composantes du Self peuvent apparaître relativement préservées dans les études qualitatives où l'on s'attache à recueillir les stigmates de la persistance d'un « Self » dans une vision unitaire (Caddell & Clare, 2011 ; Cohen-Mansfield et al., 2006 ; Fazio & Mitchell, 2009 ; Sabat & Collins, 1999), alors qu'elles apparaissent plus facilement détériorées dans les études quantitatives où l'on mesure une perte de certains aspects du Self par rapport à des sujets sains (Addis & Tippett, 2004 ; Naylor & Clare, 2008).

#### 3.2.3.1. *Etudes qualitatives du Self dans la MA :*

Les études qualitatives sont les plus à même de mettre en évidence la persistance d'un Self dans une conception unitaire. Si l'on considère le sens subjectif de soi dans son expression moins élaborée, telle que l'appartenance du corps, la reconnaissance de soi dans un miroir ou sur des supports tels que films et photos ou l'utilisation du pronom personnel « je » (Biringer & Anderson, 1992 ; Fazio & Mitchell, 2009 ; Sabat & Collins, 1999), une détérioration n'apparaît qu'aux stades les plus évolués de la maladie. Le défaut de reconnaissance de l'image de soi au moment présent peut d'ailleurs également refléter une perte du SC et, en particulier, un défaut de mise à jour du SC, comme en témoigne le cas d'une patiente qui ne se reconnaissait que sur des photographies anciennes (Hehman et al., 2005). L'étude qualitative du Self narratif fait ressortir l'existence d'une relative préservation malgré le déficit en mémoire épisodique, avec cependant une histoire de vie fragmentée (e.g. Surr, 2006). L'analyse thématique (e.g. Beard, 2004) fait également ressortir une relative préservation du Self qui apparaît en particulier dans la prise de conscience des pertes liées à la maladie. L'analyse phénoménologique de la continuité telle qu'elle est perçue par les patients aux stades débutants de la maladie (Caddell & Clare, 2011) fait ressortir une préservation du sentiment de continuité en termes de personnalité, croyances, convictions politiques, goûts, motivations... avec un conflit entre le maintien du sens de soi prémorbide et l'intégration des changements liés à la maladie. L'étude des rôles identitaires fait également ressortir une relative préservation même aux stades évolués de la maladie avec cependant



un déclin des aspects occupationnels directement corrélé au score du MMSE (Cohen & Mansfield, 2006).

### 3.2.3.2. *Etudes quantitatives du Self dans la MA :*

Les approches quantitatives du Self reposent sur l'utilisation de questionnaires et de paradigmes expérimentaux qui n'évaluent qu'un aspect particulier du Self (exception faite du « Self-Consciousness Questionnaire » Gil et al., 2001). Les connaissances personnelles (noms de proche, métier...) et traits de personnalité (taches de jugement d'adjectifs) semblent relativement préservés (Harrison et al., 2005 ; Klein et al., 2003 ; Rankin et al., 2005 ; Ruby et al., 2009) ; c'est du moins le cas pour les connaissances sur soi du passé qui apparaissent intacts, contrairement aux connaissances de soi au moment présent (Hehman et al., 2005 ; Klein et al., 2003). Ces observations reflètent un défaut d'actualisation du SC qui serait directement lié la perte des souvenirs récents (Klein et al., 2003), la Mab constituant une source d'information pour le SC (Klein & Gangi, 2010). Evalué par le Twenty Statement Test (TST, Kuhn & McPartland, 1954 ; Rhee et al., 1995) et le Tennessee Self Concept Scale (TSCS, Fitts & Warren, 1996), le SC semble fragilisé, plus abstrait et vague chez les patients que chez les sujets sains (Addis & Tippett, 2004 ; Naylor & Clare, 2008). La perte du sens subjectif de soi se manifeste classiquement au cours de la maladie par le manque de conscience des déficits ou l'anosognosie (Rosen, 2011 ; Souchay, 2007 ; Zamboni et al., 2013). Elle concerne à la fois les changements intervenus sur la personnalité, le comportement et la cognition. Cette dernière composante est désignée par les termes métacognition et méta-mémoire. Les termes « awareness » et « insight », souvent utilisés en Anglais, ne connaissent pas d'équivalent exact en Français et pourraient être traduit par « discernement ». L'évaluation de l'anosognosie repose sur la comparaison du ressenti du patient avec celui d'un proche (e.g. Starkstein et al., 1996) ou sur l'évaluation objective des performances (e.g. Dalla Barba et al., 1995 ; Kelemen et al., 2000). L'étude des corrélats neuropsychologiques de l'anosognosie montre des résultats controversés. Certaines études montrent un lien entre l'anosognosie et la sévérité de la maladie et l'efficacité cognitive globale (Starkstein et al., 1996 ; Gil et al., 2001 ; Lindau & Bjork, 2014), d'autres non (Clare et al., 2012 ; Hannesdottir & Morris, 2007). Le dysfonctionnement exécutif a également été incriminé (Michon et al., 1994 ; Dalla Barba et al., 1995), plus particulièrement les capacités d'inhibition (Kashiwa et al., 2005) ou encore les troubles du comportement frontaux indépendamment des troubles exécutifs cognitifs (Vogel et al., 2005). Parfois ce sont le déficit en mémoire épisodique (Hannesdottir & Morris, 2007), ou un défaut de mise à jour (Rankin et al., 2005), ou encore la perte des capacités métacognitives en général (revue dans Souchay, 2007) qui sont mis en cause. Enfin, certains auteurs ont montré un lien entre l'anosognosie et l'altération de la Mab (e.g. Naylor & Clare, 2008 ; cf. infra). Certains font également le lien entre l'absence de conscience qu'ont les patients de leurs traits de personnalité au moment

présent et des difficultés à se placer du point de vue d'un tiers (Jedidi et al., 2014 ; Ruby et al., 2009 ; Salmon et al., 2005).

### *3.2.3.3. Lien entre Self et mémoire autobiographique dans la MA :*

Peu d'études jusque-là ont étudié le lien entre ces composantes du Self et l'altération de la Mab. Addis et Tippett (2004) ont montré que la perte des souvenirs autobiographiques des périodes d'enfance et adulte jeune de l'AMI (Kopelman et al., 1989) était corrélée à une moindre production aux tâches de fluence autobiographique (noms ou événements, Dritschel et al., 1992) mais à plus d'affirmations sur soi abstraites au TST. De plus, l'altération de la composante sémantique de la Mab à l'AMI ou aux tâches de fluence était associée à une réduction des affirmations sur soi au TST et à la production de réponses plus tranchées au TSCS-II (Addis et Tippett, 2004). Bien que ces résultats soient très intéressants, il faut cependant souligner leur fragilité puisque seules quelques corrélations parmi les multiples corrélations testées dans cette étude étaient significatives (Addis et Tippett, 2004). Ces résultats n'ont par ailleurs pas été reproduits dans l'étude de Naylor et Clare (2008 ; voir aussi Martinelli et al., 2012). Les résultats d'Addis & Tippett (2004) pourraient suggérer l'existence d'un ensemble de connaissances abstraites sur le Self indépendant du système de mémoire épisodique et de ce fait plus résistant aux lésions associées aux syndromes amnésiques. Dans ce cas, l'accès aux souvenirs autobiographiques pourrait apporter les détails concrets nécessaires à une représentation riche et nuancée de soi (Prebble et al., 2013 ; Rathbone et al., 2008). Les souvenirs marquants (SDMs) n'ont été étudiés que dans une seule étude portant sur 10 patients (Martinelli et al., 2012). Les auteurs ont montré que les patients rapportaient moins de SDMs spécifiques que les sujets sains alors que leur capacité à produire des SDMs sémantisés n'était pas significativement altérée, suggérant que le processus de sémantisation présent chez les patients pour la Mab en général concerne également cette catégorie de souvenir (Martinelli et al. 2012). Aucun lien n'a été mis en évidence entre la Mab le SC évalué par le TSCS-II. Dans une autre étude, El Haj et collaborateurs (2015) ont mesuré le nombre d'affirmations définissant-le-soi produites par les patients au cours d'une tâche de Mab générale. Ces capacités d'intégration des souvenirs (ou « meaning making ») apparaissent réduites par rapport aux sujets sains âgés. L'anosognosie a également été reliée par certains auteurs aux capacités de Mab ancienne et aux caractéristiques identitaires (Morris & Hannesdottir, 2004 ; Naylor & Clare, 2008) ou encore au défaut de rafraichissement des connaissances sur soi (Mograbli et al., 2009 ; Rankin et al., 2005 ; Souchay, 2007). Naylor & Clare (2008) ont montré que les patients avaient un sens de soi d'autant plus affirmé qu'ils n'avaient pas conscience de leurs troubles, suggérant ici le rôle de mécanismes de défense psychologiques pour protéger le Self menacé par la maladie et maintenir une continuité avec le Self prémorbide (Clare, 2003).

#### *3.2.3.4. Le Self dans les autres maladies neurodégénératives*

Les autres maladies neurodégénératives ont été moins étudiées que la MA. Comme nous l'avons vu précédemment (cf. § 2.1.2.2. & § 2.2.2.2.), le profil de Mab observé dans la démence sémantique illustre l'interdépendance entre composante sémantique et épisodique (Greenberg & Verfaellie, 2010 ; Irish & Piguet, 2013). Une étude s'est intéressée à l'évolution du SC dans cette affection (Duval et al., 2012), indiquant que les patients ont des connaissances personnelles altérées pour le passé et le futur, alors qu'elles sont préservées au moment présent. Ces résultats confortent l'existence d'une dissociation entre SC présent et la mémoire sémantique générale, et suggèrent que les connaissances sémantiques sont renforcées par la Mab épisodique avec un bénéfice plus important pour les connaissances ayant une signification personnelle (Westmacott & Moscovitch, 2003). Bien que leur mémoire épisodique soit relativement préservée (e.g. Hodges & Patterson, 2007 ; cf. § 2.1.2.2.), ces patients n'arrivent pas à imaginer de scénarios futurs les impliquant, comme si le déficit en mémoire sémantique les empêchait de mettre en place le cadre nécessaire à la continuité phénoménologique (Irish et al., 2012 ; Duval et al., 2012). Dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale de forme comportementale, les patients émettent des jugements sur soi inadaptés dès les stades débutants de la maladie, en rapport avec la perte de discernement caractéristique de la maladie, alors que leur jugement concernant leurs traits de personnalité prémorbides sont corrects (Rankin et al., 2005).

Globalement, les études réalisées jusque-là montrent des résultats hétérogènes, du fait d'un manque de définition commune. La proposition d'un modèle cohérent (Prebble et al., 2013) pourrait faciliter la comparabilité des études à l'avenir. Une limite fréquente de ces études est que les différentes composantes du Self ne sont pas étudiées conjointement, ce qui ne permet pas d'établir un lien entre elles. De plus, la plupart des études repose sur de faibles échantillons voir sur des études de cas. Dans leur ensemble, ces études montrent toutefois qu'il persiste un sens de soi dans son expression la plus simple jusqu'aux stades évolués de la maladie lorsqu'on adopte une approche qualitative et unitaire du Self, alors que les composantes plus élaborées semblent menacées par la maladie dès les stades plus précoces lorsqu'elles sont étudiées indépendamment. C'est en particulier le cas de la conscience autoéotique et des mécanismes de mise à jour du SC. En revanche, le Self reste en partie préservé, s'appuyant sur un Self prémorbide et à l'histoire de vie fragmentée, avec parfois une tentative d'intégrer les changements liés à la maladie (Caddell & Clare, 2009). L'étude du lien entre l'altération de la Mab et le Self est restée centrée sur le lien entre les souvenirs épisodiques et le SC, d'une part, et entre souvenirs épisodiques et la composante à long terme du sens subjectif de soi, i.e., la conscience autoéotique. Prebble et collaborateurs (2013) soulignent le manque d'études sur le sentiment de continuité dans le temps à proprement parler, le lien entre souvenirs épisodiques et le sens subjectif de soi au moment présent, et enfin, entre le SC et la composante sémantique de la Mab

dans les différentes formes proposées dans le modèle de Conway (2009). Sur la base du déficit de mémoire épisodique des patients atteints de MA, on peut supposer que le Self repose sur des sous-systèmes de mémoire sémantique – notamment de souvenirs « sémantisés » si l'on se place du point de vue d'une éventuelle compensation –, pouvant être supportés par les régions temporales latérales notamment. De plus, Prebble et al. (2013) font l'hypothèse que les différentes composantes du Self s'appuient sur le sens subjectif de soi qui pourrait être dépendant de l'intégrité de certaines régions préfrontales. En particulier, on pourrait avancer que l'altération du sens subjectif de soi au moment présent, liée à une atteinte préfrontale - fonctionnelle ou lésionnelle - pourrait entraîner une incapacité à générer des souvenirs autobiographiques par défaut de conscience autoéotique, comme c'est le cas en mémoire antérograde (Rauchs et al., 2007 ; Souchay & Moulin, 2009), indépendamment d'une amnésie liée à une atteinte temporelle interne pure. Pour étayer ces hypothèses, il est utile de s'intéresser aux substrats anatomiques du Self tels qu'ils ont été mis en évidence dans les études de neuro-imagerie chez les sujets sains.

### 3.3. Substrats anatomiques du Self

Les processus de référence à soi en général correspondent chez un individu à un ensemble complexe de fonctions cognitives impliquées dans le traitement de stimuli hautement reliés à sa personne (revue dans Northoff et al., 2006). Ces processus peuvent également être impliqués de façon indirecte dans d'autres fonctions élaborées telles que la prise de décision et la cognition sociale (Fletcher et al., 1995 ; Gallagher & Frith, 2003). Les paradigmes utilisés pour isoler le Self dans l'acte de se connaître soi-même reposent sur des tâches d'évaluation de connaissances personnelles, de tâches de jugement d'adjectifs, de traits de personnalité, de la pertinence personnelle de stimuli émotionnels, de visages, et sur l'étude de la Mab dans ses différentes composantes. Nous nous intéresserons plus particulièrement au traitement de la référence à soi dans la Mab dans ses composantes épisodiques et sémantiques, au SC et au sens subjectif de soi pour s'inscrire dans le modèle proposé par Prebble et collaborateurs (2013). De façon générale, il ressort des régions de la ligne corticale médiane (cortex cingulaire, cortex préfrontal et pariétal médians), des régions corticales latérales (insula, cortex préfrontal et pariétal latéral, pôles temporaux) et sous-corticales (hypothalamus, colliculi, tronc cérébral) synthétisées dans la revue de Northoff et collaborateurs (2006) et de Martinelli et collaborateurs (2013). Nous nous intéresserons particulièrement à l'implication des régions de la ligne corticale médiane dans la référence à soi et au lien avec le réseau par défaut.

### 3.3.1. Substrats anatomiques du Self selon le type de tâche impliquée

#### 3.3.1.1. *Traitement de la référence à Soi dans la Mab :*

Les études mettent en évidence le rôle central du cortex préfrontal médian (cPFm, BA9-10 ; revue dans Svoboda et al., 2006) dans les processus de référence à soi en Mab (Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Botzung et al., 2008 ; Cabeza et al., 2004 ; Conway et al., 1999 ; Gilboa et al., 2004 ; Graham et al., 2003 ; Holland et al., 2011 ; Kalenzaga et al., 2015 ; B. Levine et al., 2004 ; Maguire & Frith, 2003a, 2003b ; Maguire & Mummery, 1999 ; Niki & Luo, 2002 ; Piefke et al., 2003 ; Ryan et al., 2001 ; Steinworth et al., 2006). L'activation de cette région distingue le réseau impliqué dans la Mab par rapport à la mémoire de laboratoire dite « épisodique » (Cabeza et al., 2004 ; Gilboa, 2004) et de la mémoire sémantique (Graham et al., 2003). Elle se retrouve également dans des tâches de mémoire avec implication personnelle (reconnaissance de personnes familières dans Maddock et al., 2001 ; mémorisation d'adjectifs pertinents pour soi (Fossati et al., 2004 ; Lou et al., 2004 ; Macrae et al., 2004 ; revue dans Northoff et al., 2006), et pourrait correspondre lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques à la mise en place de la trame sémantique du souvenir de la phase initiale de génération du souvenir et la vérification de la pertinence personnelle des souvenirs (Conway et al., 2003).

Les cortex médiaux postérieurs, incluant l'ensemble cingulum postérieur / cortex rétrosplénial (Addis, Moscovitch, et al., 2004 ; Botzung et al., 2008 ; Cabeza et al., 2004 ; Gilboa et al., 2004 ; Graham et al., 2003 ; Kalenzaga et al., 2015 ; B. Levine et al., 2004 ; Maddock et al., 2001 ; Maguire & Frith, 2003a ; 2003b ; Maguire & Mummery, 1999 ; Niki & Luo, 2002 ; Piefke et al., 2003 ; Piolino et al., 2004 ; Ryan et al., 2001 ; Viard et al., 2010), le précuneus (Botzung et al., 2008 ; Daselaar et al., 2007 ; Gilboa et al., 2004 ; Holland et al., 2011 ; Kalenzaga et al., 2015 ; Niki & Luo, 2002 ; Viard et al., 2010 ; Viard et al., 2007 ; Woodhart et al., 2007), constituent également un nœud du réseau de la Mab (revue dans Svoboda et al., 2006). Le précuneus également impliqué dans des tâches verbales utilisant la mémorisation d'adjectifs pertinents pour soi (Lou et al., 2004 ; Fossati et al., 2004 ; Seger et al., 2004 ; revue dans Northoff et al., 2006). Le cortex cingulaire postérieur et le cortex rétrosplénial sont associés au processus de familiarité dans l'analyse d'items personnellement connus tels que les visages (Gobbini et al., 2004 ; Donix et al., 2010) et les lieux (Epstein et al., 2007 ; Sugiura et al., 2005). Ces régions postéro-médianes semblent constituer un relai vers les régions des cortex latéraux postérieurs en servant de référence à soi.

Un gradient antéro-postérieur a été mis en évidence par Martinelli et al. (2013), qui proposent dans leur méta-analyse que le pattern d'activation cérébral évolue d'une activation à prédominance antérieure vers un pattern incluant les régions postérieures et limbiques quand le niveau de spécificité des souvenirs augmente. Il faut cependant souligner que dans cette étude la composante sémantisée

de la Mab a été associée à la reconnaissance d'objets ou de personnes connues, ce qui ne correspond pas à la définition que nous avons adoptée dans le présent travail mais plutôt à de la sémantique personnelle. Dans les études qui ont comparé directement composante épisodique à une forme sémantique de Mab (cf. § 2.3.3.2.), il apparaît que le cPFm est activé dans les deux conditions mais plus largement dans la composante épisodique (Maguire & Mummery, 1999 ; Maguire & Frith, 2003 ; Addis, McIntoch, et al., 2004 ; Addis, Moscovitch, et al., 2004 ; Gilboa et al., 2004 ; B. Levine et al., 2004). Il est cependant intéressant de souligner qu'un tel gradient existe dans la chronologie de la récupération des souvenirs autobiographiques, puisque le cPFm apparaît activé au stade initial de génération des souvenirs épisodiques et les régions limbiques et postérieures sont activées dans un second temps (Conway et al., 2003). Ce pattern conforte le modèle selon lequel l'accès aux souvenirs se ferait via des représentations conceptuelles du Self (buts, attitudes, désirs...), par l'indiçage de connaissances sémantiques personnelles (résumés de vie, périodes de vie...) et l'évaluation de l'appartenance à soi, avant d'aboutir à la reviviscence des aspects spécifiques des souvenirs.

### *3.3.1.2. Substrats anatomiques du Self conceptuel :*

Les études ont porté sur des tâches variées telles que le jugement de traits de personnalité, de préférences, de buts, d'aptitudes, de caractéristiques physiques (Craig et al., 1999 ; D'Argembeau et al., 2004 ; 2005 ; 2007 ; 2008 ; Fossati et al., 2004 ; Gutchess et al., 2007 ; Heatherton et al., 2006 ; Jenkins et al., 2008 ; Johnson et al., 2002 ; Kelley et al., 2002 ; Kircher et al., 2000 ; Kjaer et al., 2002 ; Lou et al., 2004 ; Macrae et al., 2004 ; Modinos et al., 2009 ; Ochsner et al., 2005 ; Pfeifer et al., 2007 ; Schmitz et al., 2004 ; Seger et al., 2004 ; Zhu et al., 2007). Sont ainsi mises en avant les structures corticales médianes : cortex préfrontaux dorso-médian et ventro-médian, cortex cingulaires antérieur et postérieur, cortex pariétal médian, pôles temporaux, insula, en plus de certaines régions sous-corticales (revue dans D'Argembeau & Salmon, 2012 ; Murray et al., 2012 ; Northoff et al., 2006 ; Van der Meer et al., 2010). Ce réseau est retrouvé dans une multitude de paradigmes impliquant une référence à soi, quelle que soit la modalité, indiquant que ces régions ont un rôle supra-modal (Northoff et al., 2006). Il est intéressant de noter qu'un réseau fronto-temporal gauche, évoquant le recours au système de mémoire sémantique (e.g. Binder & Desai, 2011) est mis en évidence dans plusieurs études (Craig et al., 1999 ; Kelley et al., 2002 ; D'Argembeau et al., 2007). Ces substrats évoquent également les réseaux impliqués dans la composante sémantique de la Mab, mais les substrats anatomiques semblent cependant en être distincts (Martinelli et al., 2013).

Lorsque les processus de référence à soi sont isolés, ce sont plus particulièrement les régions antérieures de la ligne corticale médiane qui sont impliquées, cPFm et cingulaire antérieur (méta-analyse dans Van der Meer, 2010 ; Martinelli et al., 2013). En particulier, le degré de référence à soi des stimuli a été corrélé à l'activation du cPFm (D'Argembeau et al., 2004 ; 2005). En comparant

l'activation du cPFm au cours de l'évaluation de traits de personnalité au moment présent et dans le passé, l'activité apparaît plus marquée dans la condition « présent » (D'Argembeau et al., 2008). Cette structure est également activée pour des aspects du SC tournés vers le futur, lorsque les sujets pensent à leurs aspirations (Johnson et al., 2006 ; Mitchell et al., 2009 ; Packer & Cunningham, 2009 ; D'Argembeau, 2013) et objectifs (Szpunar, 2010 ; Rathbone et al., 2011 ; D'Argembeau et al., 2012).

De rares études de neuroimagerie se sont intéressées au SC **dans la MA**. Une étude a montré que les patients activaient le sulcus intra-pariétal pour juger de leurs traits de personnalité, suggérant qu'ils se basent plus sur un sentiment de familiarité que sur une véritable remémoration. Cette région est en effet classiquement associée au sentiment de familiarité (Ruby et al., 2009). En adoptant le point de vue d'un proche, les patients activaient plus les régions préfrontales que les régions visuelles associatives, comparativement aux sujets sains, ce qui reflète un recours au raisonnement plutôt qu'à l'imagerie visuelle en mémoire. Dans une autre étude (Zamboni et al., 2013), les patients recrutaient leur cPFm lorsqu'ils évaluaient les caractéristiques de leurs proches avec succès mais pas quand ils évaluaient leurs propres traits de façon erronée.

### *3.3.1.3. Substrats anatomiques du sens subjectif de soi au moment présent :*

Contrairement au SC qui a largement été investigué, peu d'études se sont intéressées au sens subjectif de soi au moment présent. Il n'est pas aisé d'évaluer le sens subjectif de soi qui est ubiquitaire, en particulier de l'isoler dans certains paradigmes d'imagerie. Il nous semble en particulier pertinent de s'intéresser pour cela à des études qui ne comprennent pas de référence au contenu de soi telles que les composantes du SC. Cela est le cas d'études du mouvement, de perceptions, de cognition spatiale qui permettent de s'intéresser plus particulièrement au sens d'agentivité et de propriété au niveau du corps (Gallagher, 2000 ; Leary & Tangney, 2012), i.e., au sens de soi « pré-réflexif » dans le modèle de Prebble et al (2013). Mais le concept de soi « pré-réflexif » est très large, il englobe à la fois les concepts de « proto-Soi » et de « soi-central » proposés par Damasio (2002 ; voir aussi Damasio, 1998 ; 2003) ou « Self corporel » (Northoff et al., 2006) ou au « Self minimal » de Gallagher (2000). Le « soi-central » et « Self minimal » se distinguent des « proto-Soi » et « Self corporel » par l'existence d'une conscience de soi immédiate de l'individu en interaction avec son environnement. Or il est difficile d'imaginer un paradigme expérimental permettant d'isoler le proto-soi, qui impliquerait qu'il n'y ait ni interaction avec l'environnement ni conscience ou réflexion sur soi. Ce sont les études cliniques qui ont permis de mettre en évidence le rôle du cortex insulaire et des structures sous-corticales médianes (noyaux du tronc cérébral, substance grise péri-aqueducule, hypothalamus, colliculi) responsable du traitement de l'information intéroceptive (Damasio, 2002).

Sans chercher à distinguer le « proto-soi » du « soi-central » au travers des études en imagerie fonctionnelle, intéressons-nous aux substrats anatomiques du soi central. Dans les paradigmes sensori-moteurs, il ressort un réseau incluant l'insula, le cortex cingulaire antérieur et les cortex sensori-moteurs quand l'action ou une partie du corps est reconnue par le sujet comme étant la sienne alors que le cortex pariétal latéral est activé quand une action est attribuée à quelqu'un d'autre (Farrer and Frith 2002 ; Farrer et al. 2003 ; Ehrsson et al., 2004). L'insula, qui est commune au « proto-soi » et au « soi-central », est densément connectée au cortex préfrontal ventro-médian et au cortex cingulaire antérieur (Craig, 2002). La cognition spatiale en condition égocentrée en comparaison à la condition allocentrée apparaît intéressante pour approcher les substrats anatomiques du Self pré-réflexif. De tels paradigmes font ressortir le rôle du cortex pariétal médian et du cortex cingulaire postérieur dans des tâches de navigation spatiale (Marshall & Fink, 2001 ; Vogeley & Fink, 2003), ainsi que le cPFm et cingulaire antérieur lorsqu'une prise de perspective égocentrée est comparée à une prise de perspective allocentrée (Vogeley et al., 2004). Les régions de la ligne corticale médiane sont fortement connectées à l'insula et aux régions sous-corticales médianes et semblent ainsi constituer une région charnière pour permettre de passer de représentations intéroceptives inconscientes (ou du « proto-Self ») à une interaction avec l'environnement consciente (« soi-central ») et pourraient précisément servir de représentation de soi intégrée (Northoff et al., 2006).

S'il est difficile d'isoler le sens subjectif de soi dans la conscience de soi réflexive (« self-awareness ») chez des sujets sains puisqu'elle s'associe par définition à un contenu directement en lien avec le Self, le sens subjectif de soi peut être étudié dans les populations cliniques par le biais de son déficit, au travers de l'anosognosie. L'anosognosie et les capacités de métacognition sont classiquement associées à l'atteinte des régions préfrontales (dans les populations cliniques Schnyer et al., 2004 ; chez les sujets sains Schnyer et al., 2005 ; Chua et al., 2006), plus particulièrement dans sa partie médiane (Schnyer et al., 2005). Dans la MA et dans les troubles cognitifs légers, elles ont effectivement été associées au dysfonctionnement du cortex préfrontal (Vogel et al., 2005 ; Salmon et al., 2006 ; Ries et al., 2012 ; Perrotin et al., 2015), ainsi que de la jonction temporo-pariétale (Salmon et al., 2006), du cortex temporal antérieur (Zamboni et al., 2013) et des régions temporales médianes (Marshall et al., 2004 ; Salmon et al., 2006). Si certains auteurs expliquent l'anosognosie par une altération des composantes du Self et un défaut d'actualisation du SC (Naylor & Clare, 2008 ; Rankin et al., 2005 ; Souchay et al., 2007), d'autres proposent qu'elle résulte d'un défaut de prise de perspective à la troisième personne en rapport avec l'atteinte préfrontale dorso-médiane (Jedidi et al., 2014) ou de la jonction pariéto-temporale (Salmon et al., 2006).



### 3.3.2. Le Self et la ligne corticale médiane

Les régions de la ligne corticale médiane apparaissent donc de façon constante dans les divers paradigmes impliquant le Self et certaines pourraient être spécifiques des processus de référence à soi (Northoff et al., 2006 ; van der Meer et al., 2010).

#### 3.3.2.1. Ligne corticale médiane et projection de soi :

La partie antérieure (cPFm, cortex cingulaire antérieur) et postérieure (cortex rétrosplénial/cingulaire postérieur et précunéus) de la ligne corticale médiane sont des structures communes aux réseaux de la Mab, du SC (évaluation des traits de personnalité, préférences, but, aptitudes, caractéristiques physiques), ou tout autre tâche non directement reliée au Self

mais qui implique une référence à soi (reconnaissance de personnes, objets, lieux connus, cognition spatiale égocentrée, théorie de l'esprit ; revue dans D'Argembeau & Salmon, 2012 ; Martinelli et al., 2013 ; Northoff et al., 2006 ; van der Meer et al., 2010). En effet, à côté de leur implication dans les différents aspects du Self et de la Mab, ces structures de la ligne corticale médiane sont également impliquées dans l'imagination de scénarios futurs (Addis et al, 2009 ; Botzung et al., 2007) suggérant un rôle dans la simulation de situation en général (Figure 14) et pas uniquement dans la récupération de souvenirs (Buckner & Carroll, 2007 ; Suddendorf et al., 2009). Cette hypothèse est confortée par l'implication de ces mêmes régions dans les tâches de théorie de l'esprit (e.g. Saxe et al., 2006 ; Molenberghs et al., 2016) et de cognition spatiale en condition égocentrée (e.g. Vogeley & Fink, 2003 ; Vogeley et al., 2004), où elles pourraient constituer une base de connaissance personnelle et une référence à soi à partir de laquelle les états mentaux et perspectives d'autrui sont simulés.

#### 3.3.2.2. Gradient antéro-postérieur :

Un gradient antéro-postérieur a été mis en évidence au sein de la ligne corticale médiane dans la méta-analyse de Martinelli et al (2013) allant des représentations du Self les plus abstraites (Figure 15), tels que les traits de personnalité, aux plus concrètes, basées sur l'expérience et la reviviscence, que sont les souvenirs autobiographiques épisodiques, en passant par les souvenirs sémantisés et la

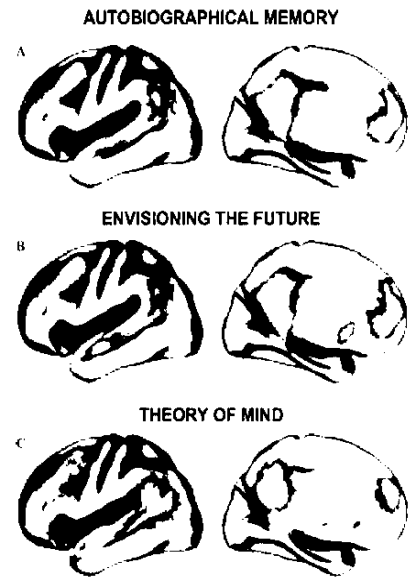


Figure 14 : Régions impliquées dans la projection de soi (Buckner et al., 2008)

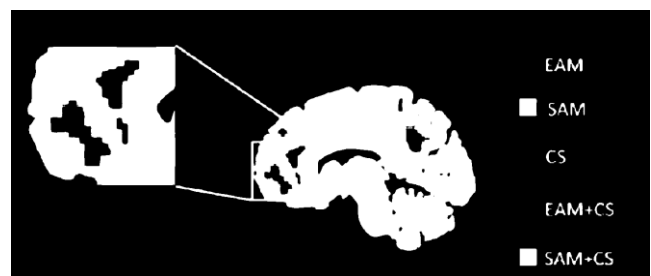


Figure 15 : Zones d'activation au sein du cPFm : EAM = Mab épisodique en rouge, SAM = sémantique en vert et CS en bleu) de Martinelli et al. (2013).

sémantique personnelle. Les expériences évaluant le SC, font ressortir en particulier l'implication du cortex cingulaire antérieur et du cPFm, en plus de régions telles que la partie antérieure du cortex temporal. Seul l'ensemble cPFm – cortex cingulaire antérieur persiste en contrastant SC et Mab, suggérant que ces régions supportent les représentations de soi « cristallisées », les plus abstraites, devenues indépendantes de l'expérience, et directement accessibles sans passer par le réseau de la Mab. A contrario, la Mab recrute d'autant plus les régions postérieures telles que le cortex cingulaire postérieur et précuneus, en plus des régions limbiques, que les souvenirs sont spécifiques, « proches de l'expérience » et comportant des détails sensori-perceptifs (Conway, 2003).

Parmi les **régions postérieures** de la ligne corticale médiane, le complexe cortex cingulaire postérieur/rétrosplénial et le précuneus sont impliqués dans l'accès aux souvenirs autobiographiques et aux processus réflexifs en général, respectivement (Johnson et al., 2002 ; Kircher et al., 2002 ; Legrand et Ruby, 2009 ; Schmitz et al., 2004). En particulier, le cortex cingulaire postérieur servirait à la prise de perspective égocentrée (Ochsner et al., 2005) alors que le cortex pariétal médian pourrait servir à la contextualisation temporelle et spatiale des stimuli faisant référence au Self (Lou et al., 2004 ; Northoff et al., 2006).

Parmi les **régions antérieures** de la ligne corticale médiane, le cortex cingulaire antérieur, dont l'activation dépasse les tâches impliquant une référence à soi (e.g. prise de décision, empathie, cognition sociale), servirait à diriger l'attention sur le Self (van der Meer et al., 2010). Le cPFm pourrait constituer une région spécifique de la référence à soi (D'Argembeau et al., 2007 ; Northoff et al., 2006 ; van der Meer et al., 2010 ; Wagner et al., 2012). Certains auteurs ont d'ailleurs montré l'existence d'une corrélation entre l'activité du cPFm et le degré de référence à soi des pensées (D'Argembeau et al., 2004 ; 2005), l'intensité des émotions (Phan et al., 2004), ou encore le degré de pertinence personnelle (Macrae et al., 2004 ; Fossati et al., 2004).

### **3.3.2.2. Dichotomie ventrale-dorsale au sein du cortex préfrontal médian :**

Le cPFm est classiquement considéré comme étant spécifique aux processus de référence à soi (Northoff et al., 2006 ; D'Argembeau et al., 2007 ; van der Meer et al., 2010). Cependant certaines études ont montré son implication dans le traitement des informations concernant autrui (Gilhan & Farah, 2005 ; Legrand & Ruby, 2009 ; Wagner et al., 2012). C'est plus particulièrement la partie ventrale qui apparaît plus active dans les jugements portant sur soi que sur autrui (van der Meer et al., 2010 ; Murray et al., 2012). Sur cette base, les auteurs ont suggéré l'existence d'un gradient ventral-dorsal au sein du cPFm, avec une implication de la partie ventrale lorsque les jugements portent sur soi et de la partie dorsale lorsqu'ils portent sur autrui (Denny et al., 2012). D'autres auteurs suggèrent qu'il existe une distinction fonctionnelle ventro-dorsale d'une autre nature (D'Argembeau et al., 2007 ; D'Argembeau, 2013 ; Gusnard et al., 2001 ; Kelley et al., 2002 ; Northoff et al., 2006 ; Northoff &

Berpohl, 2004; Schmitz & Johnson, 2007 ; van der Meer, 2010). La partie ventrale, constituée du cortex préfrontal ventro-médian, du cortex orbito-frontal médian et de la partie subgéniale du cortex cingulaire antérieur, est densément connectée à des régions impliquées dans le traitement émotionnel et le circuit de récompense (amygdale, noyau accumbens, striatum), dans l'intéroception (insula, régions sous-corticale médianes) et l'extéroception (cortex sensoriels). Cette partie ventrale participerait au traitement de la composante affective et émotionnelle des informations en relation avec soi. Quant à la partie dorsale, qui englobe le cortex préfrontal dorso-médian et la partie supra géniale du cortex cingulaire antérieur, elle est densément connectée au cortex préfrontal dorso-latéral. Elle serait impliquée dans une composante non-émotionnelle de la réflexion telle que l'évaluation et la décision. Schmitz & Johnson (2007) proposent un modèle où l'ensemble cortex préfrontal ventro-médian – cortex cingulaire antérieur fonctionnerait comme un système bottom-up permettant d'analyser les stimuli saillant pertinents pour soi, et le cortex préfrontal dorsolatéral comme un système top-down qui soutient des processus cognitifs introspectifs. Pour d'autres c'est entre la partie antérieure et postérieure qu'il existe une distinction fonctionnelle pour traiter préférentiellement les processus affectifs et cognitifs respectivement (Bush et al., 2000 ; Steele and Lawrie, 2004 ; Gilbert et al., 2006).

La **partie ventrale**, semble plus particulièrement impliquée dans la composante émotionnelle associée aux processus de référence à soi (Northoff & Berpohl, 2004 ; Northoff et al., 2006) tel que le traitement affectif des stimuli pertinents pour le Self (van der Meer et al., 2010) et la détection de la pertinence d'un stimulus pour le Self (D'Argembeau, 2013 ; Schmitz & Johnson, 2006). Cette région est directement corrélée au degré de référence à soi des pensées (D'Argembeau et al., 2005), à l'importance personnelle attribuée implicitement par un individu à un trait de personnalité donné (D'Argembeau et al., 2012) et inversement corrélée à la distance temporelle des représentations, issue de la comparaison des représentations personnelles passées ou futures par rapport au moment présent (D'Argembeau et al., 2008 ; 2010 ; Mitchell et al., 2011). C'est également le cas dans le traitement d'informations concernant des proches (e.g. Benoit et al., 2010 ; D'Argembeau et al., 2007 ; 2008 ; Heatherton et al., 2006 ; Krienen et al., 2010) ou des possessions personnelles (Kim & Johnson, 2012), personnes et objets qui peuvent être associé au Self d'un individu au sens large s'ils lui sont significatifs (revue dans D'Argembeau, 2013). Mais cette région ressort également dans des études basées sur une évaluation qui n'implique pas le Self (D'Argembeau, 2013). De façon plus générale le cortex préfrontal ventro-médian semble impliqué dans le couplage de processus émotionnels et cognitifs (e.g. prise de décision / circuits de récompense ; Bechara, et al., 2004), et l'évaluation de la saillance des stimuli (Gusnard et al., 2001). Cette région semble donc cruciale dans la prise de décision et le comportement, notamment en guidant les choix de l'individu grâce à l'évaluation de l'importance personnelle des représentations (D'Argembeau, 2013).

Dans sa **partie dorsale**, le cPFm est impliqué dans la composante cognitive non-émotionnelle associée aux processus de référence à soi tels que l'évaluation de stimuli pertinents pour le Self (Northoff and Berman, 2004) et leur attribution au Self (van der Meer et al., 2010), et aux phénomènes d'introspection (Gusnard et al., 2001 ; Schmitz & Johnson, 2007). En particulier, il est activé lors de tâches reliées au Self impliquant une forte composante d'évaluation ou de jugement (Johnson et al., 2002 ; Kelley et al., 2002). Contrairement au cortex préfrontal ventro-médian qui est corrélé à l'importance personnelle des représentations, le cortex dorso-médian est corrélé au degré de certitude (D'Argembeau et al., 2012). D'Argembeau et al. (2007) ont montré que, pour le jugement de traits de personnalité, différentes parties du cortex préfrontal dorso-médian étaient activées lorsque les sujets adoptent une perspective personnelle et extérieure. Ces résultats suggèrent que cette région pourrait servir à découpler une perspective personnelle de celle d'autrui. C'est typiquement le cas dans les tâches de théorie de l'esprit (Frith & Frith, 2003 ; D'Argembeau et al., 2005). Dans leur méta-analyse, van der Meer et al. (2010), le cortex préfrontal dorso-médian n'est pas spécifiquement activé dans les processus d'évaluation et de décision concernant le Self (voir aussi Kelley et al., 2002 ; D'Argembeau et al., 2007) mais aussi concernant autrui, suggérant que cette région est impliquée dans les processus de réflexion en général, et non pas spécifiquement aux processus de référence à soi (voir aussi méta-analyse dans Ochsner & Gross, 2005).

### 3.3.3. Lien avec le réseau par défaut

Les principales régions de la ligne corticale médiane sont impliquées dans le réseau par défaut ou « default mode network ».

#### 3.3.3.1. Découverte du réseau par défaut :

Il s'agit d'un ensemble de région (Figure 16) dont l'activité augmente lorsque les individus sont au repos en comparaison à des tâches externes et décroît avec les stimuli extéroceptifs (Andreasen et al., 1995 ; Gusnard & Raichle, 2001 ; Gusnard et al., 2001 ; Raichle et al., 2001 ; Buckner et al., 2008). Ce réseau est supposé supporter les activités d'imagerie et les pensées intérieures dans lesquelles les individus sont plongés au repos, durant lesquelles ils revisitent volontiers des évènements passés, anticipent des évènements à venir ou imaginent le point de vue d'autrui sur une situation. L'activation de ce réseau est observé en condition contrôle « passive » (Schulman et al., 1997 ; Raichle et al., 2001), au cours de l'activité cérébrale spontanée correspondant au « vagabondage » de la pensée (McGuire et al., 1996 ; Masson et al., 2007 ; Fox et al., 2015) ou durant la méditation (e.g. Simon & Engstrom, 2015), et au cours de tâches spécifiques (revue dans Buckner & Carroll, 2007 ; voir aussi Smallwood et al., 2009 ; Andrews-Hanna et al., 2010 ; Stawarczyk et al., 2011) impliquant la Mab (Andreasen et al., 1995), la projection dans le futur (Addis et al., 2007) et la théorie de l'esprit (). De façon générale, ce

réseau est engagé dans des tâches impliquant un changement de point de vue mental ou « projection de soi », telles que se remémorer un évènement ou imaginer un scénario, mais également adopter le point de vue de quelqu'un d'autre dans des tâches de cognition spatiale et de théorie de l'esprit (Buckner & Carroll, 2007 ; Buckner et al., 2008).

### 3.3.3.2. Etude de connectivité fonctionnelle du réseau par défaut :

Si le réseau par défaut voit son activité augmenter lors de tâches « passives », son architecture a été précisée grâce aux études de connectivité fonctionnelle par des méthodes corrélationnelles de l'activité cérébrale intrinsèque en IRM fonctionnelle de repos (Greicius et al., 2003 ; 2004). Plusieurs régions clés ont ainsi été identifiées qui constituent des nœuds auxquels toutes les autres régions du réseau sont connectées : le cortex préfrontal ventro-médian, l'ensemble cortex cingulaire postérieur/rétrosplénial, le lobule pariétal inférieur. Différents sous-systèmes corrélés aux régions-clés mais pas entre eux, ont également été décrits : le système temporal interne qui permettrait d'assembler les différentes pièces d'une simulation mentale telles que les traces mnésiques d'un souvenir, le système préfrontal dorso-médian qui permettrait d'en contrôler et d'en ajuster la construction des représentations mentales (revue dans Buckner et al., 2008). L'activité du cortex préfrontal ventro-médian est augmentée au cours de tâches impliquant une référence à soi ainsi qu'au repos (Gusnard et al., 2001 ; Gusnard & Raichle, 2001 ; D'Argembeau et al., 2005 ; méta-analyse dans Qin & Northoff, 2011). L'analyse de la connectivité fonctionnelle du cPFm suggère que cette région constitue un relai entre structures postérieures de la ligne corticale médiane d'une part, et les régions temporales internes et certaines régions du cortex latéral d'autre part, constituant un nœud au sein d'un réseau activé lors de tâches de référence à soi et du réseau par défaut (Lou et al., 2004 ; Seger et al., 2004 ; Northoff et al., 2006).



Figure 16 : Réseau par défaut représentant les régions les plus actives en condition passive (Buckner et al., 2008)

### 3.3.3.3. Réseau par défaut dans la maladie d'Alzheimer :

Le réseau par défaut est altéré dans diverses pathologies (e.g. autisme, psychoses) dont la MA, comme en atteste le pattern d'hypométabolisme classiquement observé au repos (e.g. Minoshima et al., 1997), ou de « désactivations » lors de tâches contrôles passives (e.g. Lustig et al., 2003) et de connectivité fonctionnelle (Greicius et al., 2004 ; revue dans Weiler et al., 2016). C'est le cas dès les stades MCI et présymptomatiques chez des sujets avec PET amyloïdes positifs ou porteurs de mutation dans les formes monogéniques (Sheline & Raichle, 2012 ; Sheline et al., 2010 ; Kikuchi et al., 2011). Les régions du réseau par défaut sont d'ailleurs les premières touchées par les dépôts amyloïdes qui pourraient entraîner le dysfonctionnement des circuits de la mémoire (Buckner et al., 2005) par un

phénomène de déconnection (Vallet et al., 2013). Chez ces sujets, la diminution de la connectivité affecte particulièrement l'ensemble cortex cingulaire postérieur/rétrosplénial et temporal interne (Scahill et al. 2002, Thompson et al. 2003, Buckner et al. 2005). L'atrophie du cortex cingulaire postérieur a été associée à la diminution des performances en Mab récente (Irish et al., 2014 ; Tomadesso et al., 2015). La baisse de la connectivité au sein des régions du réseau par défaut a également été associée à la diminution des performances en mémoire épisodique antérograde (Weiler et al., 2014) mais aucune étude n'a encore fait le lien avec les performances en Mab ou avec les évaluations du SC, à notre connaissance. Une étude récente a mis en évidence le lien entre le degré d'anosognosie des patients et la connectivité intrinsèque des régions de la ligne corticale médiane et des régions temporales internes (Perrotin et al., 2015 ; voir aussi Riess et al., 2012).

Pour conclure ce chapitre sur les substrats anatomiques du Self, cette revue de la littérature illustre la complexité des substrats anatomiques du Self et met en évidence le rôle central des régions de la ligne corticale médiane pour les aspects les plus élaborés du Self qui nous intéressent dans le présent travail, ainsi que leur lien avec le réseau par défaut. La diversité de ces régions ainsi que des fonctions dans lesquelles elles sont impliquées peut cependant faire douter de leur spécificité. En particulier, une majeure partie de ces régions correspond aux cortex associatifs multimodaux qui sont logiquement impliqués dans les fonctions cognitives les plus élaborées. Certains auteurs suggèrent que cela pourrait être dû à un manque de précision dans la définition des fonctions investiguées (Klein, 2010 ; Legrand & Ruby, 2009). Il faut également souligner qu'il est difficile dans ces paradigmes de contrôler le degré de conscience de soi associé à une tâche donnée et aucune de ces études ne s'est attachée à distinguer le sens subjectif de soi des représentations de soi (Prebble et al., 2013).

**Conclusions partie 3 :** Nous avons abordé le Self dans sa complexité, grâce au modèle compréhensif de Prebble et al. (Prebble et al., 2013) qui offre un cadre intéressant pour évaluer les relations qu'entretiennent les différentes composantes du Self. Les études d'imagerie chez les sujets sains connaissent des limites et les études cliniques constituent une approche complémentaire, mais les études ont essentiellement porté sur des cas cliniques et des groupes restreints et inhomogènes de patients, avec une approche souvent partielle du Self. Au sein des populations cliniques, la MA est un modèle privilégié pour évaluer le Self en lien avec la Mab. Différents aspects du Self sont altérés dans l'évolution de la maladie, en commençant par la conscience autooétique ou sens subjectif de soi à long terme ; après la composante épisodique des souvenirs autobiographiques, c'est au tour des souvenirs sémantisés et de la sémantique personnelle qui constituent un support de la continuité sémantique, s'en suit la fragilisation du Self conceptuel, et c'est finalement la conscience de soi au sens « Self-awareness » qui s'effrite quand apparaît l'anosognosie. Il nous semble pertinent d'évaluer ces différents aspects conjointement sur un groupe de patients bien défini et en utilisant des méthodes

d'imagerie corrélacionnelle pour aborder et comparer leurs substrats anatomiques. Si la volumétrie est une approche intéressante dans une pathologie atrophiante, étudier les relations avec les altérations du réseau par défaut aux stades débutants de la maladie constitue une approche particulièrement intéressante.

**MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE ET SELF  
DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER :  
Objectifs & Hypothèses  
Méthodologie Générale**





## Objectifs & Hypothèses :

La MA constitue un modèle d'étude privilégié de la Mab et du Self puisque les patients développent un déficit des souvenirs personnels et des modifications identitaires, associés à une détérioration de diverses composantes du Self, dont l'étendue et l'intensité varie en fonction du stade de la maladie. D'un point de vue comportemental, il apparaît donc particulièrement intéressant d'étudier le lien entre les différentes composantes du Self chez ces patients. Du point de vue des Neurosciences cognitives, cette affection offre l'opportunité d'étudier le lien entre l'éventuelle altération de ces composantes et l'atrophie de régions d'intérêts telles que les régions limbiques, les cortex temporo-pariétaux et les régions de la ligne corticale médiane. La première partie sera consacrée à l'étude de la Mab dans la MA comparativement au vieillissement normal. La seconde partie portera sur le Self de façon plus générale, avec un intérêt particulier pour le lien qui existe entre l'altération des souvenirs personnels et l'effritement du Self chez les patients. Les objectifs et hypothèses ont été formulées en lien avec le modèle proposé par Prebble et collaborateurs (2013).

### Objectifs :

*Les objectifs et hypothèses sont énumérés séparément pour la première (I.) et la deuxième partie (II.), sachant que chacune d'entre elles comprend quatre sous-études, numérotées de I.1. à I.4. pour la première partie et de II.1. à II.4. pour la deuxième partie. Ces numéros ont été inclus dans l'énumération des objectifs et des hypothèses pour en faciliter la lecture.*

### Partie I : Etude de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer

Les objectifs de la première partie sont les suivants : (I.1.) préciser le pattern d'atteinte de la Mab dans la MA et ses substrats anatomiques dans une analyse globale, à l'aide d'une méthode de voxel-based morphometry (VBM) ; (I.2.) comparer les composantes spécifiques et sémantisées de la Mab, en se centrant sur deux régions d'intérêt : les régions temporales internes et le néocortex temporal ; (I.3.) tester l'existence d'une éventuelle organisation temporelle des souvenirs au sein des hippocampes à l'aide d'une méthode d'analyse de forme ; (I.4.) étudier l'influence des émotions en prenant se focalisant sur le complexe amygdalo-hippocampique.

### Partie II : Etude du Self dans la maladie d'Alzheimer

Les objectifs de la deuxième partie sont : (II.1.) avant d'aborder les études de groupe, de s'intéresser au cas unique d'un patient atteint de MA prodromale, ayant une présentation inhabituelle d'altération globale du Self, et essayer de comprendre les mécanismes neuropsychologiques et neuro-anatomiques sous-jacents ; (II.2.) d'étudier la catégorie de souvenirs hautement reliés au Self que sont les SDMs, et leur éventuel lien avec le SC ; (II.3.) d'analyser le lien qui existe entre les composantes du

Self au long cours (la Mab épisodique, la Mab sémantisée, la SP et les SDMs), et d'autres composantes du Self au moment présent telles que le SC, l'anosognosie, la métacognition, d'une part, et d'étudier le lien entre toutes ces composantes et les changements perçus par les patients et les aidants, d'autre part ; (II.4.) d'aborder les substrats anatomiques de ces différentes composantes du Self par une étude en imagerie volumétrique, en cherchant en particulier à mettre en évidence leurs points communs, avec un intérêt particulier pour les régions de la ligne corticale médiane.

## Hypothèses :

### Partie I : Etude de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer

Les hypothèses de travail pour la première partie sont les suivantes : (I.1.) étant donnée l'état des connaissances sur la Mab dans la MA, nous avons postulé qu'il existerait un déficit en Mab en lien avec l'atteinte des régions du réseau de la Mab qui sont atrophiées dans les stades débutants de la maladie : régions temporales internes, cingulaires, et cortex temporo-pariétal ; (I.2.) en se basant sur la théorie des traces multiples ou de la transformation, nous avons fait l'hypothèse que la composante épisodique de la Mab serait altérée dès les stades débutants de la maladie, quelle que soit l'ancienneté des souvenirs en lien avec l'atrophie hippocampique, alors que les souvenirs sémantisés seraient relativement préservés, d'autant plus résistants qu'ils sont anciens et sous-tendus par les régions temporales latérales ; (I.3.) étant donné le rôle privilégié des hippocampes en mémoire contextualisée, le droit étant plutôt impliqué dans les aspects visuo-spatiaux, nous avons postulé qu'il existait une organisation temporelle des souvenirs dans l'hippocampe gauche ; (I.4.) nous avons également supposé observer un déficit spécifique de la Mab émotionnelle en lien avec l'atteinte précoce de l'amygdale.

### Partie II : Etude du Self dans la maladie d'Alzheimer

Pour la deuxième partie, nous avons postulé que (II.1.) l'altération des différentes composantes du Self pouvait être la conséquence de l'atteinte préférentielle de certaines de ces régions clés de la ligne corticale médiane, responsable d'un effondrement précoce et global du Self dans le cas particulier d'un patient au stade prodromal de la MA. (II.2.) que les SDMs seraient moins nombreux, moins spécifiques et moins intenses émotionnellement chez les patients que chez les contrôles, et que les patients auraient d'autant plus de difficultés à les intégrer à leur Self que leur Self conceptuel est réduit ; (II.3.) que l'altération de certaines composantes du Self seraient corrélées entre elles : le SC (TST, TSCS) avec les SDMs et la composante sémantique de la Mab, le sens subjectif de soi (anosognosie, métacognition) directement en rapport avec la composante épisodique de la Mab et aussi corrélée aux autres composantes du Self dont elle est supposée être un prérequis ; (II.4) les régions sous-tendant les

différentes composantes du Self seraient les suivantes : les régions temporales internes et le cortex cingulaire postérieur, spécifiques à la continuité phénoménologique ; le cortex temporal latéral associé à la continuité sémantique et au SC, le cPFm commun à l'anosognosie et aux autres composantes.

## Méthodologie générale

### Partie I : Etude de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer

Dix-huit patients atteints de MA prodromale à légère (Dubois et al., 2007 ; McKhann et al., 2011 ; Albert et al., 2011) et 18 sujets sains appariés en âge, genre et niveau éducationnel ont été inclus. La Mab a été évaluée selon cinq périodes de vie à l'aide du test de Crovitz modifié (TCm ; Graham and Hodges, 1997), et la mémoire antérograde avec les mots couplés (Wechsler, 1991). Quinze des patients et 11 contrôles ont également passé une IRM T13D afin d'étudier les substrats anatomiques de la Mab par une méthode de Voxel based morphometry (VBM) avec SPM 8 (Statistical Parametric Mapping) dans Matlab R2010a afin d'étudier les régions d'atrophie corrélées au déficit en Mab en analysant le cerveau dans sa globalité. Une analyse complémentaire par région d'intérêt a été faite pour les hippocampes, les amygdales et le cortex temporal latéral à l'aide de Freesurfer. Les composantes spécifiques, i.e. souvenirs détaillés et associés à un contexte spatio-temporel précis et unique, et sémantisée, i.e. dépourvus de ce niveau de détail, de la Mab ont été comparées ainsi que les substrats anatomiques auxquelles elles sont associées, avec un intérêt particulier pour le néocortex temporal et les hippocampes. Aussi avons-nous analysé le lien entre les volumes hippocampo-amygdaliens, segmentés avec le logiciel Free-surfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), et les scores en Mab en fonction de la présence ou non d'une composante émotionnelle associée aux souvenirs. Pour investiguer plus spécifiquement le lien entre la chronologie des souvenirs et les hippocampes, nous avons également utilisé une méthode d'analyse de forme.

### Partie II : Etude du Self dans la maladie d'Alzheimer

Nous avons inclus 14 patients atteints de MA prodromale à légère (Dubois et al., 2007 ; McKhann et al., 2011 ; Albert et al., 2011) et 14 sujets sains, appariés en âge, genre et niveau d'étude. Pour cette étude, le recrutement est encore en cours avec l'objectif final d'atteindre 20 participants par groupe. Un des patients que nous avons rencontré, n'a finalement pas été inclus dans les analyses mais fait l'objet d'un article à part entière puisqu'il représente un cas unique de patient au stade prodromal de MA qui n'a pas su rapporter le moindre souvenir autobiographique. Ce patient a été comparé à 7 autres patients appariés en sévérité de maladie et 12 sujets sains en termes de performances comportementales et d'imagerie. Les composantes du Self ont été évaluées par l'Autobiographical Interview pour la Mab épisodique (AI ; B Levine et al., 2002 ; communication personnelle à L. Manning,

janvier 2011) incluant un paradigme R/K (Gardiner et al., 2001), par les Self Defining Memories (SDMs ; Blagov & Singer, 2004), le Twenty statement test (TST ; Kuhn & McPartland, 1952 ; e.g. dans Addis & Tippett, 2004), le Tennessee Self Concept Scale II (TSCS-II, Fitts & Warren, 1996). La « métacognition » a été testée au moyen d'un paradigme R/K lors d'un test de mémoire antérograde en reconnaissance (25 mots et un paradigme R/K, RMTW : Recognition Memory Test for Words ; Warrington, 1984). Un questionnaire a été élaboré pour tester l'anosognosie en cinq questions et un questionnaire évaluant la sémantique personnelle en 10 questions. Nous avons également demandé aux proches des participants d'évaluer les modifications de personnalité avec l'échelle d'IOWA des changements de personnalité (Van der Linden & Peter-Favre, 1999). Les patients et les sujets sains ont passé une IRM multimodale incluant notamment une séquence T1 3D, afin d'établir des corrélations entre les déficits cognitifs et les zones d'atrophie cérébrale. Des séquences BOLD / GRASE et de Diffusion ont également été acquises pour des analyses complémentaires de la connectivité fonctionnelle et anatomique, mais celles-ci ne feront pas l'objet du présent travail.

**MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE ET SELF  
DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER :  
Partie Expérimentale**



## Partie expérimentale

### Partie I : Etude de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer

#### I.1. Evaluation globale du déficit en mémoire autobiographique dans la MA : étude neuropsychologique et de volumétrie par VBM (*Synopsis*).

Dans cette première étude, nous avons commencé par une analyse globale de la Mab en faisant des analyses corrélationnelles sur l'ensemble du cerveau. Nous avons étudié la Mab chez 15 patients atteints de MA prodromale à légère et chez 11 sujets sains appariés en âge et niveau socio-culturel. Nous avons analysé les scores globaux au TCm sur cinq périodes de vie en comparant les scores par périodes au sein de chaque groupe et entre les groupes. Nous avons également étudié les corrélats anatomiques de ces scores en analysant le cerveau globalement par une méthode de voxel-based morphometry. Etant donné le faible effectif, nous avons inclus l'ensemble des participants dans les analyses en intégrant le groupe, mais aussi l'âge, le genre et le volume intracrânien comme covariables nuisibles. Nous avons également utilisé un index de latéralisation afin de préciser l'implication hippocampique en comparant hippocampe droit et gauche et hippocampes antérieurs et postérieurs.

Nous avons montré qu'il existait un déficit en Mab étendu dans le temps chez les patients pour la composante épisodique (Piolino et al., 2003 ; Ivanoiu et al., 2004 ; Addis et al., 2009 ; Irish et al., 2011) dont les performances étaient déficitaires pour toutes les périodes excepté la période de l'enfance (0-9 ans). On note cependant l'impression d'un gradient temporel en considérant les résultats des analyses post-hoc réalisées entre les différentes périodes sur le groupe patient et la présence d'une interaction du facteur groupe et du facteur période, comme c'est le cas dans la majorité des études (Kopelman et al., 1989 ; Greene & Hodges, 1996 ; Graham & Hodges, 1997 ; Dorrego et al., 1999 ; Addis & Tippett, 2004 ; Leyhe et al., 2009) et en accord avec la loi de Ribot (1881). Ces résultats semblent provenir de certaines particularités des courbes temporelles (Rubin & Schulkind, 1997) : des scores plus déficitaires pour la période de l'enfance en rapport avec une amnésie infantile, un reliquat du pic de réminiscence qui n'était cependant pas significatif, un déficit plus marqué pour la dernière période, lié au déficit en mémoire antérograde caractéristique des patients atteints de MA (Deweer et al., 1995).

Les substrats anatomiques de la Mab englobent des régions cérébrales diffuses, déjà décrites dans le réseau de la Mab (Svoboda et al., 2006) mais dont l'implication est limitée par le pattern d'atrophie présent chez les patients dans une telle étude corrélacionnelle. Il s'agit tout d'abord des hippocampes et des régions parahippocampiques (BA 36/37) qui apparaissent impliqués pour toutes les périodes exceptée la période de l'enfance, i.e. pour des intervalles des rétention de plus de 50 ans. Ces résultats,



tout comme ceux de Gilboa et collaborateurs (2005), sont en faveur de la théorie des traces multiples (Nadel & Moscovitch, 1997 ; Nadel et al., 2000) et de la théorie de la transformation (Winocur et al., 2010) plutôt que de la théorie standard de la consolidation (Squire & Zola-Morgan, 1991). L'absence de corrélation pour la période de l'enfance peut être liée à un phénomène d'amnésie infantile dont le score est limité par un défaut d'encodage physiologique plutôt que par la disparition des souvenirs liée à la pathologie. Il se pourrait également que la méthodologie employée ne soit pas suffisamment précise pour contrôler strictement l'épisodicité des souvenirs, comme cela peut être le cas dans d'autres études qui n'ont pas montré l'implication des régions temporales internes pour les périodes anciennes mais dans lesquelles un phénomène de sémantisation était suggéré (Eustache et al., 2004 ; Tomadesso et al., 2015). Au sein de l'hippocampe, l'implication de la partie antérieure gauche apparaissait spécifique de la période « jeune adulte » (10-29 ans), alors que l'hippocampe postérieur droit était plus particulièrement impliqué pour les périodes récentes. En plus des structures temporales internes, nous avons également montré l'implication : des régions temporales latérales, qui seraient liées à la composante sémantique des souvenirs ; du cortex préfrontal ventro-latéral et ventro-médian, impliqué dans la reconstruction et le sens de soi, respectivement ; de l'amygdale, de l'insula et du cortex orbito-frontal, régions associées au traitement émotionnel ; du cortex pariéto-occipital, associé au contexte visuo-spatial des souvenirs ; et finalement, du cortex cingulaire et rétrosplénial, qui permettraient de connecter les régions antérieures et postérieures (revue dans Svoboda et al., 2006).

Cette première étude était limitée par le faible effectif de notre groupe et la nécessité d'inclure les sujets contrôles dans les analyses VBM pour augmenter la puissance statistique. Nous avons pu mettre en évidence l'existence d'un déficit étendu de la Mab dans le temps, et le mettre en rapport avec l'atrophie hippocampique dont l'implication était constante parmi l'ensemble de la substance grise cérébrale, à côté d'autres régions clés de la Mab et de la référence à soi. Le fait d'avoir inclus les scores globaux n'a pas permis de différencier l'effet distinct des composantes épisodiques et sémantiques, même si l'épisodicité des souvenirs était prise en compte dans les scores de spécificité. Pour compléter cette étude, nous avons ensuite analysé séparément la composante épisodique et la composante sémantique en testant la contribution relative des régions temporales internes et temporales latérales (étude I.2.). De plus, les résultats suggèrent qu'il existe une implication différentielle des régions rostro-caudales de l'hippocampe gauche, ce que nous avons souhaité analyser par une méthode d'analyse de forme des hippocampes (étude I.3.). Enfin, nous avons également mis en évidence des régions classiquement impliquées dans le traitement émotionnel des informations telles que l'amygdale, qui a fait ensuite l'objet d'une analyse spécifique de région d'intérêt (étude I.4.).

# MRI-Based Volumetry Correlates of Autobiographical Memory in Alzheimer's Disease

Nathalie Philippi<sup>1,2\*</sup>, Vincent Noblet<sup>3</sup>, Anne Botzung<sup>1</sup>, Olivier Després<sup>1</sup>, Félix Renard<sup>3</sup>, Giorgos Sfikas<sup>3</sup>, Benjamin Cretin<sup>1,2</sup>, Stéphane Kremer<sup>4</sup>, Lillianne Manning<sup>1</sup>, Frédéric Blanc<sup>1,2</sup>

**1** Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives (UMR 7237), Université de Strasbourg, Centre National de la Recherche Scientifique, Strasbourg, France, **2** Service de Neurologie - Unité de Neuropsychologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France, **3** Laboratoire des Sciences de l'Image, de l'Informatique et de la Télé-détection (UMR 7005), Université de Strasbourg, Centre National de la Recherche Scientifique, Strasbourg, France, **4** Service de Radiologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France

## Abstract

The aim of the present volumetric study was to explore the neuro-anatomical correlates of autobiographical memory loss in Alzheimer's patients and healthy elderly, in terms of the delay of retention, with a particular interest in the medial temporal lobe structures. Fifteen patients in early stages of the disease and 11 matched control subjects were included in the study. To assess autobiographical memory and the effect of the retention delay, a modified version of the Crovitz test was used according to five periods of life. Autobiographical memory deficits were correlated to local atrophy via structural MRI using Voxel Based Morphometry. We used a 'lateralized index' to compare the relative contribution of hippocampal sub-regions (anterior vs posterior, left vs right) according to the different periods of life. Our results confirm the involvement of the hippocampus proper in autobiographical memory retrieval for both recent and very remote encoding periods, with larger aspect for the very remote period on the left side. Contrary to the prominent left-sided involvement for the young adulthood period, the implication of the right hippocampus prevails for the more recent periods and decreases with the remoteness of the memories, which might be associated with the visuo-spatial processing of the memories. Finally, we suggest the existence of a rostrocaudal gradient depending on the retention duration, with left anterior aspects specifically related to retrieval deficits of remote memories from the young adulthood period, whereas posterior aspects would result of simultaneous encoding and/or consolidation and retrieval deficit of more recent memories.

**Citation:** Philippi N, Noblet V, Botzung A, Després O, Renard F, et al. (2012) MRI-Based Volumetry Correlates of Autobiographical Memory in Alzheimer's Disease. PLoS ONE 7(10): e46200. doi:10.1371/journal.pone.0046200

**Editor:** Emmanuel Andreas Stamatakis, University of Cambridge, United Kingdom

**Received:** April 6, 2012; **Accepted:** August 28, 2012; **Published:** October 10, 2012

**Copyright:** © 2012 Philippi et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This work was possible thanks to the French "Fondation Alzheimer". GS was supported by a grant from "Région Alsace" (France). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: Nathalie.philippi@chru-strasbourg.fr

## Introduction

Autobiographical memory, in its episodic component (AbM), refers to the ability to remember personal events with a unique and detailed spatial and temporal context that a person is able to re-experience, as opposed to personal semantic memory (PS) which refers to general knowledge with personal implication. It is widely agreed that the hippocampus and other related medial temporal lobe (MTL) structures play a central role in the formation as well as the consolidation of newly learned material [1,2,3]. By contrast, the implication of MTL in episodic memory retrieval mechanisms remains controversial, partially due to difficulties in assessing episodic autobiographical memory. Retrieving episodic autobiographical memories (AbMs) entails a complex generative retrieval process, episodic memory traces, semantic knowledge and visuo-spatial imagery [4], which requires sophisticated assessment tools.

### 1.1. Neural substrates of AbM retrieval in healthy individuals

The neural substrates of AbM retrieval have been extensively explored in functional neuroimaging in healthy subjects (e.g. [5,6,7,8,9]). These studies have revealed a complex cerebral

network, showing several variations as a function of the paradigm employed (e.g. blocked *vs.* event-related) and shared regions that are referred to as the 'core' network (see [10] for a review). Among them, the ventrolateral prefrontal cortex (BA 47) is thought to be involved in retrieval strategies and reconstructive mnemonic processes, while the medial prefrontal cortex (BA 10) would be crucial for self-referential processing. Furthermore the lateral temporal lobes, particularly the middle temporal gyrus (BA 21) are associated with the semantic component, i.e. general autobiographical knowledge associated to personal events. Finally, the temporo-parietal junction, the retrosplenial and the posterior cingulate cortices, are thought to support the visuo-spatial context processing of events, whereas other posterior cortical regions (i.e., occipital and parietal cortices), although less frequently reported, are generally associated with visual imagery. It is well established in AbM literature that the MTL plays an important role in AbMs retrieval, however, its implication remains controversial regarding the delay of retention (see [10] for a review). Thus, the standard theory of consolidation (STC ; [3]) suggests that declarative memory representations within the neocortex become stable and independent from MTL structures over time, while the multiple trace theory (MTT ; [2,11]) puts forward that episodic memory

retrieval relies on the MTL independently of the age of the memories (see also the alternative 'transformation' theory [12]). A majority of functional neuroimaging studies in healthy subjects have found that MTL structures are activated in response to both recent and remote episodic events [5,6,8,13,14,15,16,17,18,19], while others found greater activation for this region with recent rather than remote events [20,21,22]. This first group of studies is in line with the MTT, whereas the second is in accord with the STC. These inconsistencies may result from differences between the study designs: type of material, time course of the recollective experience, subjects' age, and the recollective qualities of AbMs such as emotion, richness in details, vividness, and personal significance. An alternative approach to functional imaging in healthy subjects is to take advantage of a condition such as Alzheimer's disease (AD), that triggers both MTL volume loss and episodic retrograde memory deficits, and to correlate behavioral performances to the extent of local atrophy using a volumetric analysis.

### 1.2. AbM studies in AD

Patients with AD provide a unique opportunity to study the relationship between AbM retrieval deficit and MTL atrophy, which occurs early on over the course of the disease and appears well correlated to the pathological processes [23]. Numerous studies have revealed an impairment of AbM in AD [24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34]. The majority of these studies have shown temporally graded amnesia, though some [24,30,34] have suggested that the impairment was independent of the period of life when considering strictly episodic autobiographical memory. Moreover, other studies have demonstrated a correlation between retrograde memory and anterograde memory scores, suggesting the implication of the MTL in AbM retrieval, in keeping with previous results [24,35]. To address this issue, Eustache et al. [36] investigated the status of autobiographical memory in AD compared to resting state PET. The authors found significant positive correlations between AbM scores and hippocampal hypometabolism for recent memories only, whereas remote memories were correlated to hypometabolism in the left prefrontal regions. As remote memories corresponded to generic rather than strictly episodic events, the lack of hippocampal involvement could reflect a generalization (or 'semanticization') of initially episodic AbMs rather than the disengagement of the hippocampus in retrieval. Hence, the author concluded that the results were compatible with both theories of memory consolidation. To the best of our knowledge, only one study has investigated the relationship between AbM deficit and MTL atrophy in a volumetric study using a multivariate analysis method of partial least squares [35]. The authors confirmed the dissociation between the episodic and semantic component of autobiographical memory, with PS scores correlated to external temporal lobe volume, while AbM scores were correlated to MTL. This was the case independent of the period of life, in keeping with the predictions of the MTT. However, the results reflected the implication of the MTL rather than the hippocampus proper.

### 1.3. Objectives

The objective of the present study was to investigate the cerebral network sustaining AbM in patients in early stages of AD, using voxel based morphometry (VBM). A group of AD patients and matched healthy elderly subjects were assessed for AbM using the modified Crovitz test (MCT) and underwent a 3D T1 MRI sequence. Our hypothesis was that we would be able to identify some of the regions described in functional neuroimaging in healthy subjects, within those atrophied in AD patients. Among

those regions, we expected the involvement of the MTL and the hippocampus proper independent of the age of the memories, according to the MTT.

## Materials and Methods

### 2.1. Participants

Fifteen AD patients, aged 69 to 84 years old, right-handed, native French-speakers, were recruited through the Neuropsychology Unit, Service of Neurology, University Hospital of Strasbourg, France. A diagnosis of probable AD was made according to the criteria of the NINCDS-ADRDA [37] and to the more recent criteria proposed by Dubois et al. [38], whose specificity has recently been proved to be reliable (i.e. 93%, see [39]). Every patient disclosed a history of progressive cognitive impairment and underwent a battery of neuropsychological tests as part of their follow-up, confirming episodic memory impairment with no cueing-related improvement (Free and Cued Selective Reminding Test [40]), either isolated or associated with other cognitive changes (visuospatial abilities, praxia, language...). The stage of the disease was prodromal in 8 patients, according to the criteria proposed by Dubois et al. [38] with preserved social functioning and instrumental activities of daily living, with a Clinical Dementia Rating score of 0.5 (CDR [41]). The seven remaining patients had mild dementia (CDR = 1). The patients' mean score on the MMSE was 24.1 (SD 3.0). The patients were further assessed using the Verbal Paired Associates test [42] to determine anterograde verbal memory and had a mean score of 8.7 (SD 4.2). Every patient had MRI evidence of MTL atrophy, as assessed visually by a senior neurologist (FB [43]), and eight of them underwent SPECT examination, which revealed a typical pattern of reduced perfusion in the MTL and parietal regions. The eight 'prodromal' AD patients also underwent a cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers examination and displayed abnormal results with a combination of low amyloid $\beta$ 1–42 concentrations (<500 ng/L), increased total tau concentrations (>500 ng/L), increased phospho-tau concentrations (>60 ng/L). We excluded patients who disclosed a history of major depression or neurovascular disease, abnormal physical neurological examination or other possible causes of dementia, such as Lewy body dementia. The patients were under medication comprised of one or two AD-specific drugs (acetylcholine-esterase inhibitor or acetylcholine esterase inhibitor and memantine).

Eleven healthy elderly subjects matched for sex ratio, age distribution, education level and handedness were tested. For inclusion, subjects had to be free of major depression, central neurological disease, or cognitive complaint, and without abnormal neurological examinations. The control subjects underwent the Verbal Paired Associates test [42] in addition to the remote memory tests, with normal scores (mean 18.0/21 and SD 1.7).

Tab. 1 provides demographic details of the two groups. Inter-group comparisons were made using Mann-Whitney U pair tests for quantitative characteristics (age distribution and education level), and qualitative characteristics (gender and handedness) were analyzed using  $\chi^2$  tests. These analyses revealed that the groups were well matched for both.

**Ethics statement.** All participants provided informed written consent for the study according to the Declaration of Helsinki and the MRI procedure was approved by the local Ethics committee of East France (IV).

### 2.2. Autobiographical memory assessment

A French version [44] of the MCT [26] was used to assess episodic AbM. Participants were asked to produce detailed and

**Table 1.** Comparison of the general data for the two groups.

	N	Sex ratio (F/M)	Mean age (SD) in years	Mean education level (SD) in years	Hand dominance ratio (L/R)
<b>Control group</b>	11	3/8	73,3 (4,80)	13,1 (2,55)	0/11
<b>Patient group</b>	15	3/12	76,7 (5,62)	11,9 (2,46)	0/15
<b>Statistical analysis</b>	-	Khi <sup>2</sup> = 0,19	U [26] = 48,5	U [26] = 64	-
	-	p = 0,66	p = 0,08	p = 0,34	-

F: female; M: male; L: left; R: right; SD: standard deviation.  
doi:10.1371/journal.pone.0046200.t001

specific recollections in response to 6 specific cues (e.g. letter, train, surprise...), each prompted five times in order to elicit memories from five periods of life (0–9 years, 10–29 years, 30–59 years, 60 to current age minus 1 year – referred to as ‘after 60 years’, and previous year; e.g. “Could you recall an event that happened in relation to a train before you turned 9?”). Presentation of the words and time periods were randomized and no time-limit was set. A second cue was given for each possible response before considering that a participant had no memory. The participants were encouraged to recall as many details as possible (spatial, temporal, and emotional) and incomplete responses were probed with further questions (e.g. “Tell me more.”; “Do you remember where it took place?”). Memories were subsequently scored on a 5-point scale, and fell in five different categories, as follows: 0, absence of response; 1, semantic facts related to the target word; 2, poorly detailed generic or repeated events; 3, detailed generic or repeated events; 4, poorly detailed specific events; 5, richly detailed specific events. Thirty memories were thus prompted for recollection, with a maximal possible raw score of 150.

### 2.3. Statistical analyses

Concerning the autobiographical assessment, ANCOVAs were performed to compare the raw scores obtained in the MCT as a function of the different periods of life, including age as a nuisance covariate. Post-hoc analyses were performed with the Fisher's LSD test.

### 2.4. Voxel based morphometry analyses

Voxel-based morphometry (VBM) is a technique that identifies cerebral volume changes on a voxel-by-voxel basis from structural MRI data. It provides the opportunity to correlate performance on behavioral measures of interest to regional cerebral volume. We used VBM to investigate the neuroanatomical correlates of AbM deficit to regions of gray matter atrophy in both AD and control groups. In order to map the regions related to the AbM deficit revealed in our patients (see results), we correlated the gray matter (GM) volume at a voxel level with the MCT scores in both patient population and control group.

Each participant underwent a high resolution MRI scan, within six months from neuropsychological testing. High resolution anatomical images were obtained on a General Electric SIGNA HDx MR 3T MRI (Milwaukee, USA) using a Fast Spoiled Gradient Echo sequence (TR = 7.2 ms, TE = 2.3 ms, flip angle = 20°, FOV = 22 cm, matrix = 256 × 256, 176 slices of 1 mm).

Voxel-based morphometry analyses included image pre-processing and statistical analyses. These steps were carried out using the SPM8 software package (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) running on Matlab R2010a (MathWorks, Natick, MA). Anatomical MRI images were spatially pre-processed using standard proce-

dures [45]. All T1 structural images were first segmented, bias corrected and spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space using the unified segmentation procedure [46]. Then the DARTEL registration toolbox was used to build a study-specific template and to bring into alignment all the segmentation images. The VBM analysis was done on modulated gray matter images, whereby the gray matter value in each voxel is multiplied by the Jacobian determinant derived from the spatial normalization. This procedure preserves the total amount of gray matter from the original images. These modulated gray matter images were smoothed with a Gaussian kernel (FWHM: 12 mm).

Statistical correlations between local gray matter volume and scores on the MCT were then investigated using the General Linear Model (GLM). For the correlation analysis, the smoothed gray matter images of both AD patients and control subjects were entered in the statistical model. Raw scores on the MCT (for the whole lifespan and independently for each period of life, i.e., ‘0–9 years’, ‘10–29 years’, ‘30–59 years’, ‘after 60 years’, and ‘previous year’) were tested successively by entering each of them as a covariate of interest. The correlations were tested using t-contrasts, assuming that decreased AbM would be associated with decreased gray matter volumes. We pooled both AD patients and control subjects in the correlation analysis, which enabled us to consider a wider range of scores on the MCT and to increase the statistical power of our tests (by increasing the number of samples). Considering the group placement (i.e., AD patients or control subjects) as a nuisance variable, we hypothesized that part of the atrophy is explained by normal ageing, on the one hand, and that part of it results from the pathology, on the other hand. Other nuisance covariates were also considered in the model: the age of the subjects, intracranial volume, and gender. As no correlations were found after correction for multiple comparisons (neither with SPM family-wise error – FWE, nor with FDR), a more liberal statistical threshold of  $p < 0.005$ , uncorrected, was considered with a cluster spatial extend of 50 voxels. MNI coordinates were transformed in Talairach coordinates with Xjview (<http://www.alivelearn.net/xjview8/>). This software allowed us to identify the brain regions and determine the number of voxel within region included in each cluster. In the present work, we refer to the hippocampus according to AAL atlas, as the hippocampus proper plus the dentate gyrus and uncus ([http://www.cyceron.fr/upload/editeur/Tzourio\\_NI\\_15-273\\_02.pdf](http://www.cyceron.fr/upload/editeur/Tzourio_NI_15-273_02.pdf)). Reference to the ‘MTL’ includes additionally the entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices [47].

To investigate the prevailing implication of hippocampal subregions with respect to the period of life, we resort to the lateralization index (LI) that is commonly used to quantify the asymmetry of brain activation in functional studies [48]. This was done using an SPM toolbox called LI-toolbox (<http://www.medicin.uni-tuebingen.de/kinder/en/research/neuroimaging/>

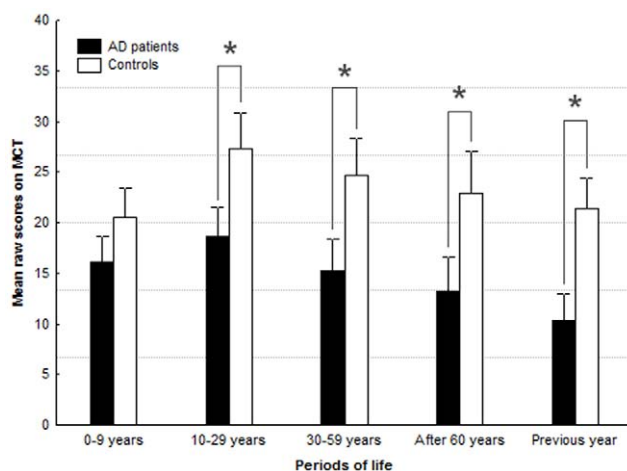
software/). The LI index is computed for a given statistical threshold  $t$  as follows:  $LI_{(L-R)}(t) = (T_{left}(t) - T_{right}(t)) / (T_{left}(t) + T_{right}(t))$  with  $T_{left}(t)$  (resp.  $T_{right}(t)$ ) the mean of the statistical map thresholded at a significance level  $t$  in the left (resp. right) region of interest. This index ranges between  $-1$  (right detection only) and  $1$  (left detection only) and is used in the context of our study to compare left *vs* right hippocampal subregions. In a similar way, we extend this index to compare the involvement of anterior *vs* posterior parts of each hippocampus using the following formulation:  $LI_{(A-P)}(t) = (T_{anterior}(t) - T_{posterior}(t)) / (T_{anterior}(t) + T_{posterior}(t))$  with  $T_{anterior}(t)$  (resp.  $T_{posterior}(t)$ ) the mean of the statistical map thresholded at a significance level  $t$  in the anterior (resp. posterior) part of the hippocampus. Since these indices can be very dependent on the chosen statistical threshold  $t$ , we resort to LI curves (*i.e.*, LI values computed for a range of twenty statistical thresholds) that enable us to better assess the trend towards laterality (or antero-posterior discrimination) in the data. Curves that go through zero tend to invalidate these hypotheses. The information carried out by these curves are summed up in the sequel by their median, median absolute deviation (MAD), minimum and maximum values. For the hippocampal sub-region analysis, we used the AAL atlas. To define the anterior and posterior parts of hippocampus, we determined the coronal plane that divide the hippocampus in two regions of equal volume ( $y = -20$  plane according to Talairach coordinates).

## Results

### 3.1. Autobiographical memory assessment

The mean score obtained on the MCT was significantly inferior in the AD group (71.6, SD 29.0) than in the control group (119.3, SD 8.7), ( $F_{[1,23]} = 21.52$ ;  $p < .001$ ). Fig. 1 shows the mean scores on the MCT in both groups for the five periods of life.

ANCOVAs showed no significant period effect ( $F_{[4,92]} = .84$ ;  $p = .50$ ) but a significant interaction between the group factor and life period parameter ( $F_{[4,92]} = 3.16$ ;  $p = .02$ ). Fisher's LSD test for inter-group comparison indicated that AD patients had a significantly lower score than controls for all periods of life ( $p = .03$  for '10–29 years';  $p = .02$  for '30–59 years';  $p = .01$  for 'after 60 years';  $p < .01$  for the 'last year' period) except the '0 to 9 years' period ( $p = .19$ ).



**Figure 1. Scores on the MCT for the two groups are shown for the five periods of life.**

doi:10.1371/journal.pone.0046200.g001

The intra-group comparison showed that the AD patients had significantly higher scores for the '10–29 years' period than any other period ( $p = .04$  with the '0–9 years' period,  $p = .01$  with the '30–59 years' period and  $p < .001$  for the 'after 60 years' and 'previous year' periods). Conversely, the scores for 'recent year' were significantly lower than for any other period ( $p = .02$  with the 'after 60 years' period,  $p < .001$  for the '30–59 years', '10–29 years' and '0–9 years' periods). The scores for the 'after 60 years' period were significantly lower than for the two first period ( $p = .02$  for the '0–9 years' period,  $p < .001$  for the '10–29 years' period) whereas there was no significant difference in comparison to the '30–59 years' period ( $p = .06$ ).

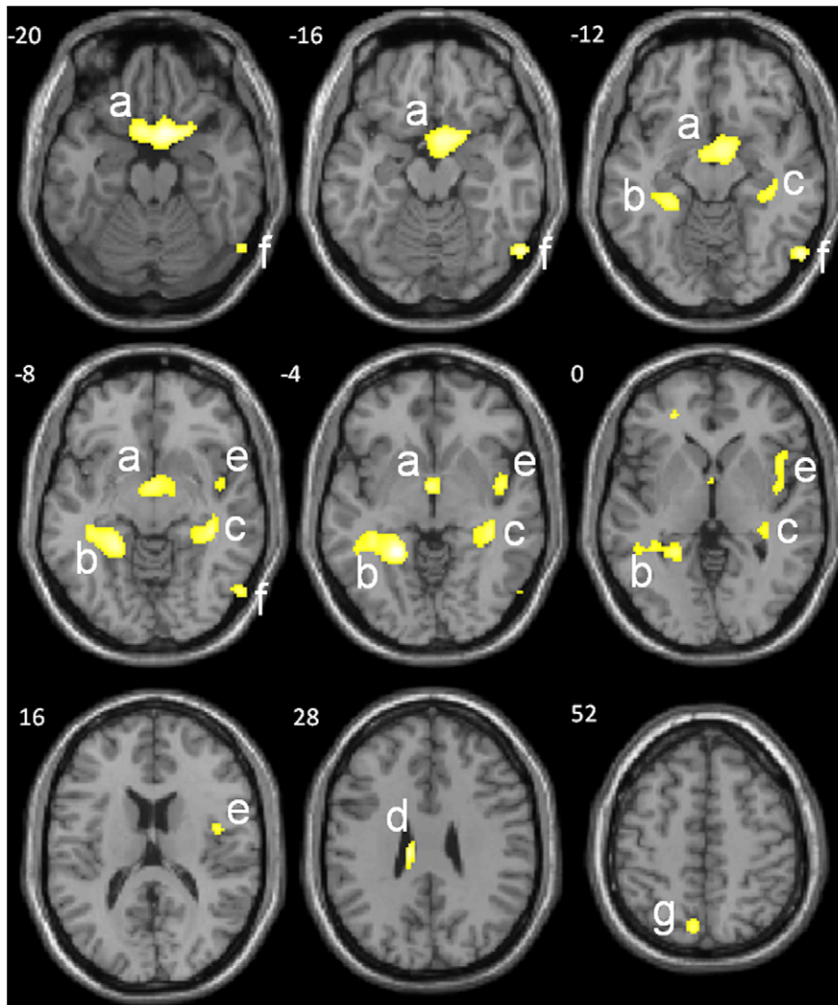
The intra-group comparison showed that the controls had significantly lower scores for the '0–9 years' period than the two following periods ( $p < .001$  with the '10–29 years' period and  $p = .01$  with the '30–59 years' period), and the scores for the '10–29 years' period were not only higher than for the first period, but also higher than the two last periods ( $p = .005$  for the 'after 60 years' period and  $p < .001$  for the 'previous year'). Other comparisons did not reveal significant differences between the scores.

### 3.2. Voxel based morphometry analyses

**3.2.1. AbM score on the MCT.** The VBM correlation analysis ( $p < .005$ , uncorrected, minimal cluster size  $k = 50$ ), pooling the two groups and including intracranial volume, gender, age, and group taken as nuisance covariates, revealed a significant positive correlation between AbM performance and GM volume regions. Seven clusters of atrophy were found (see Fig. 2), whose characteristics are displayed in Tab. 2: the largest, sized 1191 voxels, involved ventromedial prefrontal region extending from the anterior cingulate gyrus to the ventrolateral prefrontal gyrus bilaterally and including BA 11/47/25; the second cluster, sized 630 voxels, involved the hippocampus ( $y = -30$  to  $y = -38$ ), parahippocampal structures (BA 36/37) and retrosplenial cortex (BA 30) on the left; the third cluster, sized 279 voxels, involved the hippocampus ( $y = -28$  to  $y = -36$ ), parahippocampal structures (BA 36/37). The four other clusters included respectively right insula (BA13) and superior temporal gyrus (BA22), right middle occipital gyrus (BA19), left precuneus (BA7), and left cingular gyrus. None of the voxels showed significant correlation between the score on the MCT and the GM volume at a threshold of  $p < 0.05$ , and corrected for multiple comparisons (neither with SPM family-wise error – FWE, nor with FDR).

**3.2.2. AbM scores on the MCT independently for each period of life.** The VBM correlation analyses ( $p < .005$ , uncorrected, minimal cluster size  $k = 50$  voxels), pooling the two groups and including intracranial volume, gender, age, and group taken as nuisance covariates, revealed a significant positive correlation between AbM performance and GM volume regions, for every period of life except the more recent one ('0–9 years'). The clusters are shown in Fig. 3 and their characteristics summarized in Tab. 3. Of particular interest, hippocampal involvement existed bilaterally for each of these periods with larger aspects for the '10–29 years' period on the left side and for the 'after 60 years' period on the right side (See Fig. 4 for a schematic view summarizing the hippocampal aspects).

**3.2.3. Lateralization index (LI) of hippocampal sub-regions.** Testing the involvement of hippocampal sub-regions found in the VBM analyses depending on the period of life (see Fig. 4), LI analyses indicated that the left anterior part of the hippocampus was involved more strongly than the posterior part on the left (median 0.02, MAD 0.00, limit values: 0.00 to 0.68) and more than the anterior part on the right (median 0.16, MAD 0.01,



**Figure 2. VBM analyses showing brain areas of regional atrophy that correlate with the AbM deficit according to the score on the MCT ( $p < 0.005$ , uncorrected,  $k = 50$  voxels, including group, age, intracranial volume, and gender as nuisance covariates), with clusters including (a) left and right ventromedial, ventrolateral, orbital prefrontal cortex and anterior cingulate (BA 11/25/47), (b) left hippocampus ( $y = -30$  to  $y = -40$ ), parahippocampus (BA 36/37), retrosplenial cortex (BA 30), (c) right hippocampus ( $y = -22$  to  $y = -40$ ), (d) left cingulate gyrus, (e) right insula (BA13) and superior temporal gyrus (BA22), (f) right middle occipital gyrus (BA19), (g) left precuneus (BA7). Talairach z coordinates are indicated for each slice.**  
doi:10.1371/journal.pone.0046200.g002

limit values: 0.15 to 0.79) for the '10–29 years' period. Additionally, the posterior part of the left hippocampus was also more strongly involved than on the right (median 0.10, MAD 0.04, limit values: 0.06 to 0.65). On the contrary, for the two following periods, LI analyses showed that the posterior part of the right hippocampus was involved more strongly than the posterior part on the left (median  $-0.12$ , MAD 0.04, limit values  $-0.30$  to  $-0.06$  for the '30–59 years' period; median  $-0.05$ , MAD 0.00, limit values  $-0.32$  to  $-0.04$  for the 'after 60 years' period) and confirmed that it was more strongly involved than the anterior part on the right side (median  $-0.47$ , MAD 0.26, limit values:  $-0.81$  to  $-0.20$  for the period '30–59 years'; median  $-0.22$ , MAD 0.03, limit values  $-0.95$  to  $-0.20$  for the 'after 60 years' period). Concerning the 'recent year', LI analyses were not conclusive when comparing the implication of the posterior part on the one side and another (median 0.06, MAD 0.01, limit values:  $-0.45$  to 0.12). Overall, the right hippocampus was more strongly involved in its posterior part, not only for the two intermediate periods (cf supra), but also for the '10–29 years' period (median  $-0.07$ , MAD

0.04, limit values:  $-0.63$  to 0.25) and 'recent year' (median  $-0.21$ , SD 0.10, limit values:  $-0.87$  to  $-0.11$ ).

## Discussion

We examined the cerebral structures implicated in the retrieval of autobiographical memories (AbMs) according to five periods of life with a VBM method enabling us to correlate the AbM deficit and regions of focal atrophy in AD and normal ageing. Our results revealed five main findings: (i) we confirmed the left-sided involvement of the hippocampus proper in the retrieval of autobiographical memories, for both recent and remote periods of life, with a greater involvement of the left hippocampus for the period of young adulthood. (ii) A lateralized pattern in hippocampal engagement with a prominent left-sided involvement for remote period and right-sided for intermediate periods. (iii) A different pattern along the rostrocaudal axis: deficit in retrieving memories from the young adulthood period was correlated with atrophy in the anterior area, while only the posterior area was correlated to more recent memory deficit. (iv) We also found other

**Table 2.** GM volume regions positively correlated to the score on the MCT in VBM including group, age, intracranial volume and gender as nuisance covariate, with a minimal cluster size ( $k$ ) of 50 voxels and a threshold of  $p < .005$ , uncorrected.

Brain region	Side	BA	$k$	$x$	$y$	$z$	T-value
Medial frontal g.	L	25	1191	-6	10	-20	3.66
Inferior frontal g.	L	47	1191	-14	12	-24	3.52
Rectus g.	L	11	1191	-6	12	-24	3.83
Medial frontal g.	R	25	1191	6	10	-20	3.87
Inferior frontal g.	R	47	1191	22	12	-20	3.47
Rectus g.	R	11	1191	6	12	-24	3.39
Anterior cingulate	L	25	1191	-2	0	-6	3.19
Anterior cingulate	R	25	1191	2	2	-10	3.15
Cingulate gyrus	L	NA	73	-12	-22	28	3.75
Insula	R	13	168	44	0	-4	3.25
Superior temporal g.	R	22	168	46	-6	-6	2.96
Hippocampus	L	NA	630	-30	-36	-8	3.42
Parahippocampal g.	L	36	630	-28	-38	-12	3.24
Parahippocampal g.	L	37	630	-30	-38	-10	3.36
Retrosplenial cortex	L	30	630	-18	-42	-6	3.24
Hippocampus	R	NA	279	36	-32	-8	3.39
Parahippocampal g.	R	36	279	34	-38	-6	3.26
Middle occipital g.	R	19	144	56	-72	-10	3.50
Precuneus	L	7	52	-8	-72	54	2.85

g.: gyrus; L: left; R: right;  $x$ ,  $y$ ,  $z$ : Talairach coordinates; BA: Brodman Area.  
doi:10.1371/journal.pone.0046200.t002

crucial regions of AbM, namely BA7, BA19, BA21, BA 25, BA47 –limited by the topography of cerebral atrophy in our patients – which confirms that our results are reliable in regard to the literature on AbM.

#### 4.1. AbM behavioral results

When considering the post-hoc analyses performed on the MCT scores in the patient group, the significant group-period interaction and intra-group post-hoc analysis suggests the existence of a temporal gradient within the AD patient group with more impaired memories related to shorter retention intervals, in agreement with most of the studies on AbM in AD patients [25,26,27,28,31,32,33,34,49,50]. However, the inter-group comparisons confirmed the AbM impairment in AD patient as compared to normal ageing for all period of life but the ‘0–9 years’ period, i.e. for extensive retention interval. This suggests that the group-period interaction might result from lower scores on the MCT in both groups for the first period rather than from a distinct temporal pattern within the two groups.

The lower scores for the childhood period was previously described during normal ageing as “childhood” amnesia [51,52], and is hypothesized to reflect absence of encoding in an episodic mode due, among other factors, to the late maturation of the prefrontal regions’ [53,54,55]. The lack of significant differences between the patients and controls’ scores for the first period probably accounts for the absence of correlation in VBM.

Conversely, both patients and controls produced higher AbM scores for the ‘10–29 years’ period, which is consistent with the ‘reminiscence bump’ described in previous studies [51,52].

Memories from young adulthood would be over-represented and more vivid because they are ‘self-defining’ and are considered meaningful for one’s lifetime identity [4,56].

The ‘previous year’ diminished performances in the AD patients likely results from an encoding and/or consolidation deficit secondary to hippocampal dysfunction, which was well-documented with respect to anterograde memory in AD (e.g. [57]), besides a shorter time interval during this period.

Overall, the existence of a temporal gradient in our behavioral data does not foresee the absence of hippocampal involvement in AbMs retrieval deficit for remote periods, as attested by our VBM data (see § 4.2.).

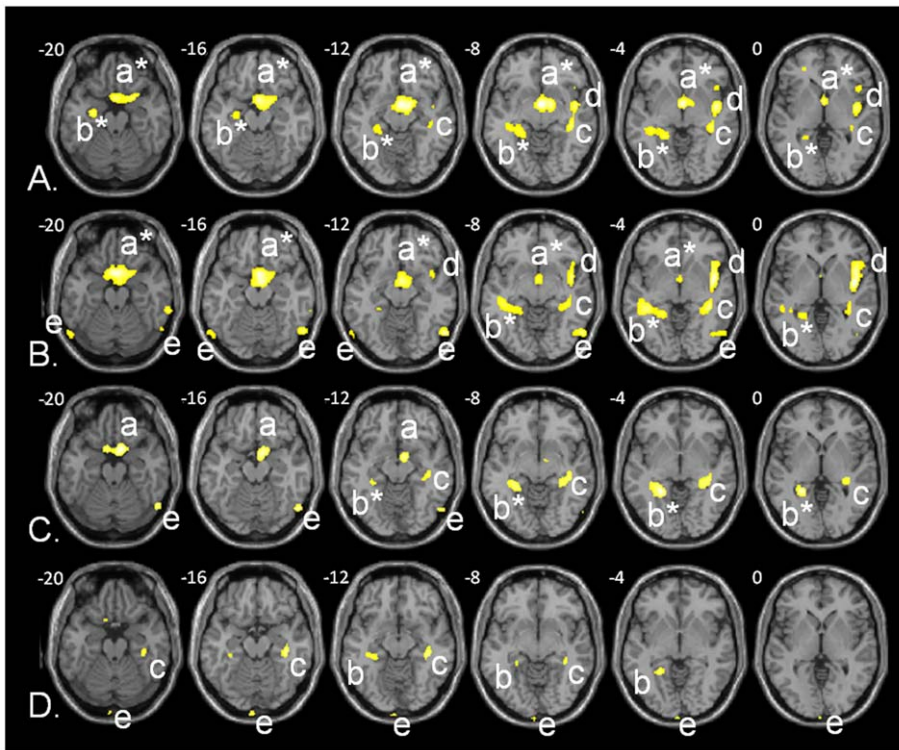
#### 4.2. MTL and remoteness of the memories

The present study confirms the involvement of the hippocampus in retrieval of AbMs for both recent and remote encoding periods with the scores on the MCT (i.e. ‘10–29 years’, ‘30–59 years’, ‘after 60 years’, and ‘previous year’), during retention intervals greater than 50 years. This was previously reported in several functional imaging studies [5,6,8,13,14,15,16,17,18,19], but only a few of them involved older subjects [7,8,17] – as it is the case in our study -, and thus provide an opportunity to assess the effect of the very long term retention interval. Our results, as the mentioned studies, seem to support the MTT [2,11] and the more recent ‘transformation’ theory [12]. Moreover, similarly to Gilboa et al.’s study [58], we found a larger hippocampal involvement on the left side for the ‘10 to 29 years’ period (225 voxels), compared to the following periods (27, 90 and 17 voxels). These results also fit well with the prediction of the MTT [2,11], where a multiplication of mnemonic traces is supposed to occur as time goes by and memories are repeated, leading to a wider distribution within the hippocampus. Nevertheless, it was not the case when comparing the ‘30 to 59 years’ (27 voxels) and ‘after 60 years’ periods (90 voxels) on the left side, or when considering the right-sided hippocampal aspects (65 voxels for the ‘10 to 29 years’ period, 50 voxels for the ‘30 to 59 years’ period, 146 voxels for the ‘after 60 years’ period) (see § 4.3. & 4.4. for detailed discussion on these issues). Additionally, this larger pattern could also be specific to the age of the person at the time of encoding rather than the duration of the retention in both Gilboa et al.’s study [58] and ours, and stand as a neuro-anatomical correlate of the ‘reminiscence bump’ ([52] ; see § 4.1.).

To date, only one study [35] has investigated the relationship between retrograde memory deficit and focal atrophy in AD. That study provided solid data in favor of the time dependency of AbM retrieval on MTL, confirming the correlation between AbM deficit and the extend of the MTL atrophy, but not with the hippocampus proper. Our findings nicely complete these previous results by showing that the hippocampus proper is involved, in addition to parahippocampal structures that are part of the ‘core network’ of AbM, namely BA 36/37 for the ‘10 to 29 years’ and ‘30 to 59 years’ periods, and BA 36 for the ‘after 60 years’ period [10]. Conversely, our results seem contradictory to a previous study which used VBM to compare AD patients’ hypometabolism in resting state PET and impairment in AbM retrieval [36]. However, in this study, the lack of correlation between hippocampal hypometabolism and AbM scores for the most remote periods of life likely reflects a transition from episodic memories to ‘semanticized’ memories (see § 1.3.).

#### 4.3. Lateralization in hippocampal engagement

Despite the correlations observed between the MCT and bilateral hippocampal atrophy, additional LI analyses indicated a prevailing left-sided hippocampal involvement for the ‘10–29



**Figure 3. VBM analyses showing brain areas of regional atrophy that correlate with the AbM deficit according to the score on the MCT ( $p < .005$ , uncorrected,  $k = 50$  voxels, including group, age, intracranial volume, and gender as nuisance covariates), independently for each period of life: (A) for the '10–29 years' period, (B) for the '30–59 years' period, (C) for the 'after 60 years' period, and (D) for the "previous year".** The clusters include (a) ventro-medial, ventro-lateral, orbital prefrontal cortex +/- anterior cingulate\*, (b) left hippocampus +/- parahippocampus, retrosplenial cortex and/or amygdala\*, (c) right hippocampus, (d) insula and temporal neocortex, (e) occipital neocortex (precuneus not shown). Talairach z coordinates are indicated for each slice.  
doi:10.1371/journal.pone.0046200.g003

years' period, and prominently right-sided in its posterior part for the intermediate periods. Together with the broader involvement of the right hippocampus for the 'after 60 years' period as compared to the two previous periods (146, 50 and 65 voxels respectively, see Fig. 4), this suggests a disengagement of this structure with the remoteness of the memories.

As far as AbM is concerned, bilateral activations, though predominant on the left, were found in several functional imaging studies [7,8,13,14,17,22,59,60], whereas other studies demonstrated hippocampal engagement restricted on the left [15,59] or restricted on the right [61,62,63]. The inconsistencies observed in MTL lateralization across AbM studies could not be readily related to the modality of the stimulus presentation, i.e. verbal or visual material used to elicit the AbMs (e.g. [64], see [65] for a review). Along these lines, two studies of patients with unilateral temporal lobectomy [66] and healthy subjects tested for their contextual memory of 'lifelike' events [67] help to dissociate the hippocampal functions depending on the side, with the left hippocampus engaged by retrieval of contextual details and the right by spatial memory and navigation (see [68] for a review). Moreover, Viard et al.'s AbM study [8] explained right hippocampal activation by the richness of the memories in terms of visuo-spatial details in healthy elderly subjects, which also seems to favor the role of the right hippocampus in visuo-spatial processing of AbMs even when no visual material is used to elicit the memories.

The bilateral hippocampal engagement was suggested as a compensatory mechanism during ageing by Maguire & Frith [14]

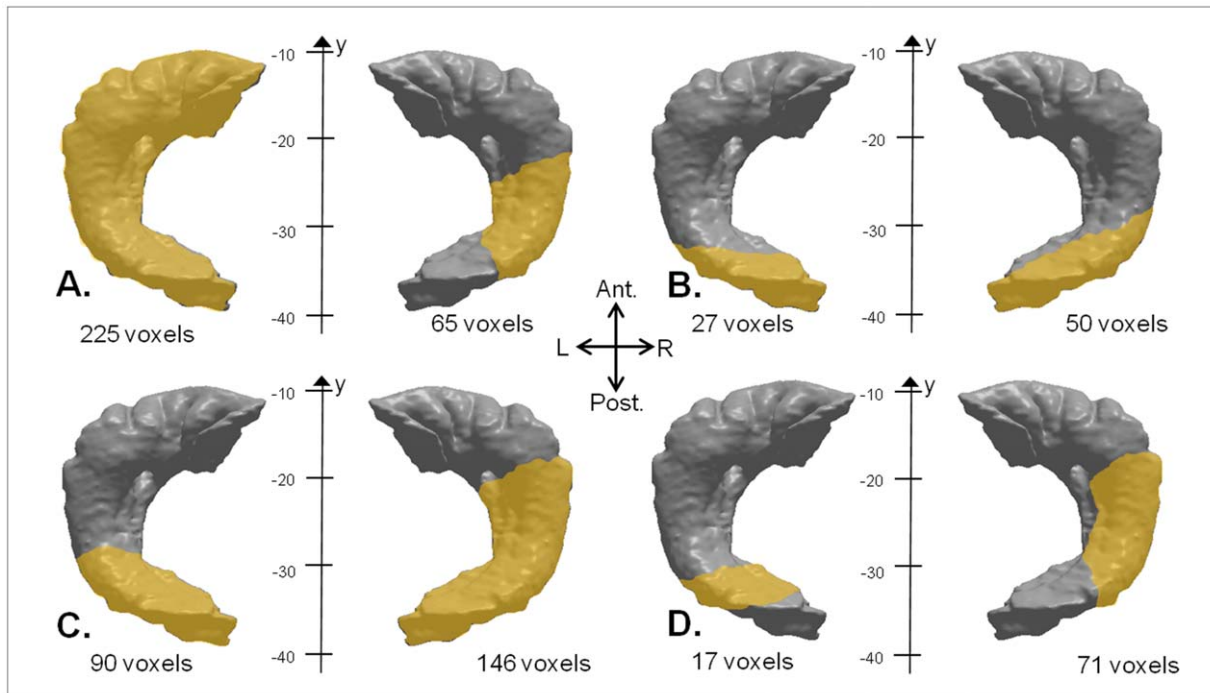
when comparing a group of young and elderly adults which performed similarly. The additional recruitment of the right hippocampus was supposed to respond to physiological changes in the ageing brain. However in a further study [7], the authors found bilateral hippocampal activation, both in young and elderly participants. Similarly to Viard et al.'s [8], this study revealed a pattern of decreasing activity of the right hippocampus with the remoteness of the memories. In line with these two latter studies, we suggest that the different right hippocampal engagement is related to the effect of memory remoteness, rather than to the age of the subject.

The prevailing right hippocampal involvement that we found for the intermediate periods, together with parieto-occipital regions (BA 7 and BA 19), seems coherent with the notion of visuo-spatial context processed by the right hippocampus [8]. Studying the detailed phenomenological characteristics of the recollection might have revealed more visuo-spatial details for the intermediate periods in our participants, but the MCT is not well-designed as relates to strictly quantifying the contextual details.

#### 4.4. Pattern of activation along the rostrocaudal axis

When considering the distribution of the left hippocampal engagement along the rostrocaudal axis and across the periods of life, we found that the hippocampus was involved in AbM retrieval in its anterior part on the left side only for the '10–29 years' period, in addition to its posterior part bilaterally, as it was the case for the three following periods (see Fig. 4). Moreover, the LI adapted to analyze the relative contribution of the anterior *vs* posterior





**Figure 4. Schematic recapitulation of the hippocampal aspects according to the period of life ( $p < .005$ , uncorrected,  $k = 50$  voxels, including group, age, intracranial volume, and gender as nuisance covariates), including bilateral hippocampal engagement (A) for the '10–29 years' period, (B) for the '30–59 years' period, (C) for the 'after 60 years' period, and (D) for the 'recent year'. Volumes and Talairach y coordinates are indicated for each period and side (L = left, R = right; Ant. = anterior, Post. = posterior).**  
doi:10.1371/journal.pone.0046200.g004

hippocampal sub-regions, confirmed that the implication of the left-anterior area was specific for the period '10–29 years'. We therefore suggest -with caution due to the small size of the sample- that a rostrocaudal gradient exists in hippocampal involvement during AbM retrieval depending on the encoding period. Gilboa et al.'s [6] found a reversed pattern in their functional imaging study, with the anterior areas of the hippocampus activated during retrieval of recent AbMs, whereas posterior areas activated for remote AbMs. Most importantly, this was not the case when the authors took the vividness of the memory into account, or in Viard et al.'s study [8], where no differential antero-posterior activation was detected in the hippocampus according to memory remoteness.

Additionally, our analyses showed a 'disengagement' of the hippocampus -in terms of volume- according to the memory remoteness for the three recent periods, with a more restricted bilateral pattern for the period '30–59 years' than for the period 'after 60 years' (see Fig. 4). This observation seems in contradiction with the prediction of the MTT as far as the *retrieval* of AbMs is concerned. However, a simultaneous effect of encoding and/or consolidation deficit could reconcile this finding with the MTT. Considering that the pathological processes precede the onset of the deficit in anterograde memory for decades in AD [69], we suggest that an encoding and/or consolidation deficit of a complex material such as autobiographical events in the AD patients could exist years to decades before the onset of the anterograde memory deficit. The hippocampal 'disengagement' observed from the period 'after 60 years' to the period '30–59 years' could therefore result from an encoding and/or consolidation deficit additional to a retrieval deficit in our patients. This is concordant with the posterior hippocampal aspects associated to AbM deficit from the 'recent year' which is supposed to reflect mainly an encoding

deficit. This would be well accounted for by Moser & Moser's model [70] that predicts involvement of the posterior part of the hippocampus for recent visuo-spatial memory encoding in animals. Similar results were demonstrated for verbal memory [71] and for visual memory tasks [72] in humans (see also [73,74]). This posterior aspect is also concordant with a VBM study in AD, during which the participants were assessed with a navigation task involving complex and recent visuo-spatial learning and which performances were correlated with atrophy in the right posterior hippocampus [75]. Conversely, another VBM study in AD [76] which tested the encoding of recently learned verbal material, demonstrated the implication of the anterior part of the hippocampus.

Our results suggest a *predominant* rather than *exclusive* involvement of the mentioned hippocampal sub-regions. However, our interpretations must be taken cautiously due to our small sample size, and the need of pooling our two groups of participants within the VBM analyses. Moreover the patient group was medicated heterogeneously. Finally, we were not able to perform statistical comparison between the different periods of life, which constitutes one of the main limitations of the VBM method.

#### 4.5. Contribution of extra-MTL structures

Besides the MTL, the volumetry data showed that the retrieval of AbMs involves a network comprising regions which were previously implicated in autobiographical recollection (see [10] for a review), within the regions atrophied in early stages of AD [77].

The external temporal cortex (BA 20, 21, 22), and particularly the middle temporal gyrus (BA 21), which appeared for the second and third period, is known to contain the semantic component associated to episodic AbMs (e.g. [5,14,35,61]). As such, this additional lateral temporal and hippocampal pattern for the

**Table 3.** GM volume regions positively correlated to the global score on the MCT and independently for each life-period ('0–9 years', '10–29 years', '30–59 years', 'after 60 years', and 'previous year') in VBM including group, age, intracranial volume, and gender as nuisance covariates, with a minimal cluster size (k) of 50 voxels and a threshold of  $p < .005$ , uncorrected.

Lobe	Frontal lobe			Limbic lobe			Temporal lobe				Parietal lobe			Occipital lobe			Insula		
	Orb.	VL		Med.	Cingulate	Parahipp.	Hippocampus	Amyg.	Sup.	Mid.	Inf.	Fus.	Prc	Psc	II	III			
BA	11	44	47	25	25	30	36	37	Y-Left (V)	Y-Right (V)	22	21	20	37	7	42/43	18	19	13
Global	L/R	-	L/R	L/R	L/R	L	L/R	L	-30 to -40 (100)	-22 to -40 (122)	-	R	-	-	L	-	-	R	R
0–9 years	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10–29 years	L/R	-	L/R	L/R	L/R	L	L	L	-10 to -20 (117) -24 to -40 (108)	-22 to -36 (65)	R	R	-	-	-	-	-	-	R
30–59 years	L/R	R	R	L/R	L/R	L	L	L	-32 to -40 (27)	-28 to -40 (50)	-	L/R	R	R	L/R	L	-	-	L/R
>60 years	L/R	-	R	L/R	-	-	L	-	-30 to -40 (90)	-20 to -40 (146)	-	-	-	-	-	-	-	-	R
<1 year *	L	R	L	L	-	-	-	-	-30 to -34 (17)	-18 to -36 (71)	-	-	-	-	-	-	-	-	L/R

The regions are indicated with their side (L: left; R: right) within their belonging lobe, gyrus or region and Brodman area (BA, if applicable) for the global score on the MCT and independently for each period of life. Talairach y coordinates (Y) and volumes (in voxels, V) are indicated on both sides for the hippocampal involvement. Orb.: orbito-frontal; VL: ventro-lateral; Med.: medial; Parahipp.: parahippocampal gyrus; Amyg.: amygdala; Sup.: superior temporal gyrus; Mid.: middle temporal gyrus; Inf.: inferior temporal gyrus; Fus.: fusiform gyrus; Prc: precuneus; Psc: postcentral gyrus; Lt: cuneus or lingual gyrus; Ill: middle occipital gyrus. doi:10.1371/journal.pone.0046200.t003

remote periods could be accounted for by the “transformation” theory [12], which predicts that strictly episodic memories remain dependent on the hippocampus and that a schematic version with fewer contextual details would develop in the neocortex as time goes by.

Among the other regions described in previous studies, the ventro-lateral prefrontal cortex (BA 47) is thought to be involved in retrieval strategies and reconstructive mnemonic processes (e.g. [5,6,14,78,79]). In the same cluster, the ventro-medial prefrontal aspects (BA 25 but not the ‘core’ BA 10 in our study) is well known to be crucial for self referential processing (e.g. [6,14,21,78,79]). The orbitofrontal cortex (BA 11) was also part of the same cluster and is involved in emotional processing among other functions (see [80] for a review), particularly during memory tasks [81]. The amygdala and the insula (BA 13) are less frequently described (e.g. [7,58,61]) but might be associated with emotional processing, particularly with visceral representation for insula [82] and emotional aspects recollection for amygdala (see [83] for a review). The precuneus (BA 7 ; e.g. [6,21]) and the occipital cortex (BA 19 and BA 18 ; e.g. [5,6,9,60,78]) would contain the visuo-spatial context of events. Finally, the anterior cingulate (BA 25) and the retrosplenial cortex (BA 30) are connected to each other and bind together the MTL to the anterior and posterior regions (e.g. [6,78]).

The fact that some of the ‘core regions’ frequently involved in AbM retrieval such as BA 10 (see [10] for a review) were not revealed by our study is explained by the absence of significant atrophy in those regions in the patient group compared to the controls (results not shown), due to the early stages of the disease.

**Conclusion**

Despite the relatively small number of subjects, our results could be useful since they comprise some new and complementary opening in the investigation of episodic autobiographical memory. We have confirmed the involvement of the hippocampus in AbM retrieval for both recent and remote encoding periods, with larger left-sided hippocampal aspects for the most remote period, in accordance with the MTT and the transformation theory. This study also highlights a lateralized pattern in hippocampal involvement, prominently left sided for the young adulthood period, while a right-sided hippocampal involvement prevails for more recent periods of life, which decreases with the remoteness of the memories and could be related to the visuo-spatial processing of the memories. Finally, a rostrocaudal gradient appears according to the retention duration, with anterior aspects specifically related to retrieval deficit of remote memories and posterior related to simultaneous encoding and/or consolidation and retrieval deficit of recent memories. Additionally, this study appears to be reliable as it revealed many of the regions thought to be crucial for AbM.

**Acknowledgments**

We are grateful to the patients and their families as well as the healthy participants. We would also like to thank Pascale Anstett for the MRI scanning and Jeffrey T. Hubbard for helping with editing this paper. This work was possible thanks to the French “Fondation Alzheimer”.

**Author Contributions**

Conceived and designed the experiments: NP LM FB. Performed the experiments: NP AB BC. Analyzed the data: VN OD FR GS. Contributed reagents/materials/analysis tools: VN OD FR GS SK. Wrote the paper: NP AB LM FB.

## References

- Scoville WB, Milner B (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20: 11–21.
- Nadel L, Moscovitch M (1997) Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 7: 217–227.
- Squire LR, Zola-Morgan S (1991) The medial temporal lobe memory system. *Science* 253: 1380–1386.
- Conway MA, Pleydell-Pearce CW (2000) The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol Rev* 107: 261–288.
- Conway MA, Turk DJ, Miller SL, Logan J, Nebes RD, et al. (1999) A positron emission tomography (PET) study of autobiographical memory retrieval. *Memory* 7: 679–702.
- Gilboa A, Winocur G, Grady CL, Hevenor SJ, Moscovitch M (2004) Remembering our past: functional neuroanatomy of recollection of recent and very remote personal events. *Cerebral Cortex* 14: 1214–1225.
- Maguire EA, Frith CD (2003) Lateral asymmetry in the hippocampal response to the remoteness of autobiographical memories. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23: 5302–5307.
- Viard A, Piolino P, Desgranges B, Chetelat G, Lebreton K, et al. (2007) Hippocampal activation for autobiographical memories over the entire lifetime in healthy aged subjects: an fMRI study. *Cerebral Cortex* 17: 2453–2467.
- Botzung A, Denkova E, Ciuciu P, Scheiber C, Manning L (2008) The neural bases of the constructive nature of autobiographical memories studied with a self-paced fMRI design. *Memory* 16: 351–363.
- Svoboda E, McKinnon MC, Levine B (2006) The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 44: 2189–2208.
- Nadel L, Samsonovich A, Ryan L, Moscovitch M (2000) Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus* 10: 352–368.
- Winocur G, Moscovitch M, Bontempi B (2010) Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. *Neuropsychologia* 48: 2339–2356.
- Addis DR, McIntosh AR, Moscovitch M, Crawley AP, McAndrews MP (2004) Characterizing spatial and temporal features of autobiographical memory retrieval networks: a partial least squares approach. *Neuroimage* 23: 1460–1471.
- Maguire EA, Frith CD (2003) Aging affects the engagement of the hippocampus during autobiographical memory retrieval. *Brain : a journal of neurology* 126: 1511–1523.
- Maguire EA, Henson RN, Mummery CJ, Frith CD (2001) Activity in prefrontal cortex, not hippocampus, varies parametrically with the increasing remoteness of memories. *Neuroreport* 12: 441–444.
- Rekkas PV, Constable RT (2005) Evidence that autobiographic memory retrieval does not become independent of the hippocampus: an fMRI study contrasting very recent with remote events. *Journal of Cognitive Neuroscience* 17: 1950–1961.
- Ryan L, Nadel L, Keil K, Putnam K, Schnyer D, et al. (2001) Hippocampal complex and retrieval of recent and very remote autobiographical memories: evidence from functional magnetic resonance imaging in neurologically intact people. *Hippocampus* 11: 707–714.
- Steinvorth S, Corkin S, Halgren E (2006) Ecphory of autobiographical memories: an fMRI study of recent and remote memory retrieval. *Neuroimage* 30: 285–298.
- Viard A, Lebreton K, Chetelat G, Desgranges B, Landeau B, et al. (2010) Patterns of hippocampal-neocortical interactions in the retrieval of episodic autobiographical memories across the entire life-span of aged adults. *Hippocampus* 20: 153–165.
- Haist F, Bowden Gore J, Mao H (2001) Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nature Neuroscience* 4: 1139–1145.
- Niki K, Luo J (2002) An fMRI study on the time-limited role of the medial temporal lobe in long-term topographical autobiographic memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 14: 500–507.
- Piefke M, Weiss PH, Zilles K, Markowitsch HJ, Fink GR (2003) Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. *Brain* 126: 650–668.
- Silbert LC, Quinn JF, Moore MM, Corbridge E, Ball MJ, et al. (2003) Changes in prefrontal brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 61: 487–492.
- Addis DR, Sacchetti DC, Ally BA, Budson AE, Schacter DL (2009) Episodic simulation of future events is impaired in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 47: 2660–2671.
- Addis DR, Tippett LJ (2004) Memory of myself: autobiographical memory and identity in Alzheimer's disease. *Memory* 12: 56–74.
- Graham KS, Hodges JR (1997) Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 11: 77–89.
- Greene JD, Hodges JR (1996) The fractionation of remote memory. Evidence from a longitudinal study of dementia of Alzheimer type. *Brain* 119 (Pt 1): 129–142.
- Greene JD, Hodges JR, Baddeley AD (1995) Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia* 33: 1647–1670.
- Irish M, Hornberger M, Lah S, Miller L, Pengas G, et al. (2011) Profiles of recent autobiographical memory retrieval in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*.
- Ivanou A, Cooper JM, Shanks MF, Venneri A (2004) Retrieval of episodic and semantic autobiographical memories in early Alzheimer's disease and semantic dementia. *Cortex* 40: 173–175.
- Kopelman MD, Wilson BA, Baddeley AD (1989) The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 11: 724–744.
- Leyhe T, Muller S, Milian M, Eschweiler GW, Saur R (2009) Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 47: 2464–2469.
- Moses A, Culpin V, Lowe C, McWilliam C (2004) Overgenerality of autobiographical memory in Alzheimer's disease. *Br J Clin Psychol* 43: 377–386.
- Piolino P, Desgranges B, Belliard S, Matuszewski V, Lalevee C, et al. (2003) Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain* 126: 2203–2219.
- Gilboa A, Ramirez J, Kohler S, Westmacott R, Black SE, et al. (2005) Retrieval of autobiographical memory in Alzheimer's disease: relation to volumes of medial temporal lobe and other structures. *Hippocampus* 15: 535–550.
- Barr WB, Goldberg E, Wasserstein J, Novelly RA (1990) Retrograde amnesia following unilateral temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 28: 243–255.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, et al. (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: 939–944.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6: 734–746.
- de Jager CA, Honey TE, Birks J, Wilcock GK (2010) Retrospective evaluation of revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease using a cohort with post-mortem diagnosis. *Int J Geriatr Psychiatry* 25: 988–997.
- Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R (1988) Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 38: 900–903.
- Viskontas IV, McAndrews MP, Moscovitch M (2000) Remote episodic memory deficits in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20: 5853–5857.
- Wechsler D (1991) Echelle clinique de mémoire Wechsler-révisée. Paris.
- Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten EC, Kalari RN, Sulkava R, et al. (2007) The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology* 69: 1521–1527.
- Manning L (2002) Focal retrograde amnesia documented with matching anterograde and retrograde procedures. *Neuropsychologia* 40: 28–38.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, et al. (2001) A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14: 21–36.
- Ashburner J, Friston KJ (2005) Unified segmentation. *Neuroimage* 26: 839–851.
- Amaral DG (1999) Introduction: what is where in the medial temporal lobe? *Hippocampus* 9: 1–6.
- Wilke M, Lidzba K (2007) LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *Journal of Neuroscience Methods* 163: 128–136.
- Dorrego MF, Sabe L, Garcia Cuerva A, Kuzis G, Tiberti C, et al. (1999) Remote memory in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11: 490–497.
- Irish M, Lawlor BA, O'Mara SM, Coen RF (2011) Impaired capacity for auto-noetic reliving during autobiographical event recall in mild Alzheimer's disease. *Cortex* 47: 236–249.
- Piolino P, Desgranges B, Benali K, Eustache F (2002) Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory* 10: 239–257.
- Rubin DC, Schulkind MD (1997) The distribution of autobiographical memories across the lifespan. *Mem Cognit* 25: 859–866.
- Perner J, Ruffman T (1995) Episodic memory and auto-noetic consciousness: developmental evidence and a theory of childhood amnesia. *J Exp Child Psychol* 59: 516–548.
- Tulving E (2005) Episodic memory and auto-noesis: Uniquely human? In H.S. Terrace, & J. Metcalfe, *The Missing Link in Cognition*. New York. 4–56 p.
- Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E (1997) Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and auto-noetic consciousness. *Psychol Bull* 121: 331–354.
- Conway MA (2005) Memory and the self. *Journal of memory and language* 53: 594–628.
- Deweert B, Lehericy S, Pillon B, Baulac M, Chiras J, et al. (1995) Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 590–597.
- Gilboa A (2004) Autobiographical and episodic memory—one and the same? Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychologia* 42: 1336–1349.

59. Maguire EA, Mummery CJ (1999) Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography. *Hippocampus* 9: 54–61.
60. Addis DR, Moscovitch M, Crawley AP, McAndrews MP (2004) Recollective qualities modulate hippocampal activation during autobiographical memory retrieval. *Hippocampus* 14: 752–762.
61. Fink GR, Markowitsch HJ, Reinkemeier M, Bruckbauer T, Kessler J, et al. (1996) Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16: 4275–4282.
62. Piolino P, Giffard-Quillon G, Desgranges B, Chetelat G, Baron JC, et al. (2004) Re-experiencing old memories via hippocampus: a PET study of autobiographical memory. *Neuroimage* 22: 1371–1383.
63. Tsukiura T, Fujii T, Okuda J, Ohtake H, Kawashima R, et al. (2002) Time-dependent contribution of the hippocampal complex when remembering the past: a PET study. *Neuroreport* 13: 2319–2323.
64. Denkova E, Botzung A, Scheiber C, Manning L (2006) Material-independent cerebral network of re-experiencing personal events: evidence from two parallel fMRI experiments. *Neuroscience Letters* 407: 32–36.
65. Maguire EA (2001) Neuroimaging studies of autobiographical event memory. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 356: 1441–1451.
66. Spiers HJ, Burgess N, Maguire EA, Baxendale SA, Hartley T, et al. (2001) Unilateral temporal lobectomy patients show lateralized topographical and episodic memory deficits in a virtual town. *Brain : a journal of neurology* 124: 2476–2489.
67. Burgess N, Maguire EA, Spiers HJ, O'Keefe J (2001) A temporoparietal and prefrontal network for retrieving the spatial context of lifelike events. *Neuroimage* 14: 439–453.
68. Burgess N, Becker S, King JA, O'Keefe J (2001) Memory for events and their spatial context: models and experiments. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 356: 1493–1503.
69. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, et al. (2010) Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet neurology* 9: 119–128.
70. Moser MB, Moser EI (1998) Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18: 7535–7542.
71. Fernandez G, Weyerts H, Schrader-Bolsche M, Tendolkar I, Smid HG, et al. (1998) Successful verbal encoding into episodic memory engages the posterior hippocampus: a parametrically analyzed functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18: 1841–1847.
72. Stern CE, Corkin S, Gonzalez RG, Guimaraes AR, Baker JR, et al. (1996) The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93: 8660–8665.
73. Schacter DL, Wagner AD (1999) Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus* 9: 7–24.
74. Greicius MD, Krasnow B, Boyett-Anderson JM, Eliez S, Schatzberg AF, et al. (2003) Regional analysis of hippocampal activation during memory encoding and retrieval: fMRI study. *Hippocampus* 13: 164–174.
75. deIpoli AR, Rankin KP, Mucke L, Miller BL, Gorno-Tempini ML (2007) Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI. *Neurology* 69: 986–997.
76. Leube DT, Weis S, Freymann K, Erb M, Jessen F, et al. (2008) Neural correlates of verbal episodic memory in patients with MCI and Alzheimer's disease—a VBM study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 23: 1114–1118.
77. Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82: 239–259.
78. Cabeza R, Prince SE, Daselaar SM, Greenberg DL, Budde M, et al. (2004) Brain activity during episodic retrieval of autobiographical and laboratory events: an fMRI study using a novel photo paradigm. *J Cogn Neurosci* 16: 1583–1594.
79. Levine B, Turner GR, Tisserand D, Hevenor SJ, Graham SJ, et al. (2004) The functional neuroanatomy of episodic and semantic autobiographical remembering: a prospective functional MRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 16: 1633–1646.
80. Zald DH, Andreotti C (2010) Neuropsychological assessment of the orbital and ventromedial prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 48: 3377–3391.
81. Kensinger EA, Schacter DL (2005) Retrieving accurate and distorted memories: neuroimaging evidence for effects of emotion. *Neuroimage* 27: 167–177.
82. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ (2004) Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience* 7: 189–195.
83. Buchanan TW (2007) Retrieval of emotional memories. *Psychol Bull* 133: 761–779.



## I.2. Différents profils d'atteinte temporelle de la composante épisodique et sémantisée de la mémoire autobiographique : étude neuropsychologique et volumétrique (*Synopsis*).

Dans cette deuxième étude, nous souhaitions analyser séparément les composantes épisodique et sémantisée de la Mab, en s'intéressant (i) à l'évolution de leurs déficits respectifs dans le temps, (ii) à l'implication différentielle des régions temporales internes et latérales. Nous avons étudié la Mab chez 18 patients atteints de MA prodromale à légère et chez 18 sujets sains appariés en âge et niveau socio-culturel. Nous avons analysé le taux de souvenirs obtenus au TCm selon cinq périodes de vie et selon leur score de spécificité (les souvenirs côtés 4 ou 5/5 étant considérés comme spécifiques et ceux côtés 2 ou 3/5, sémantisés). La consigne indiquant aux participants de trouver dans la mesure du possible un souvenir spécifique et le test n'étant pas initialement prévu pour évaluer la capacité à produire des souvenirs sémantisés, nous avons considéré qu'un souvenir spécifique aurait pu être fourni dans une version sémantisée, i.e. avec moins de détails, au cours du vieillissement normal ou dans la MA. Pour rendre compte de la capacité à fournir des souvenirs sémantisés, nous avons donc utilisé le taux de souvenirs spécifiques ou sémantisés (i.e. « taux de réponses totales » = nombre de souvenirs côté 2 à 5 / nombre de réponses possibles). Cela était d'autant plus important à prendre en compte que les analyses d'imagerie se basaient sur une méthode corrélationnelle et non pas d'activation. Dans l'étude d'imagerie volumétrique réalisée sur 15 patients, ont été considérés les volumes hippocampiques et du néocortex temporal (gyrus temporal supérieur, le gyrus moyen et inférieur étant regroupés dans une « région temporelle inférieure » unique, et le pôle temporal).

Chez les patients, la composante sémantisée de la Mab était altérée selon un gradient temporel qui épargnait les souvenirs anciens. Cette composante explique le gradient temporel de Ribbot (1881), classiquement décrit dans de nombreuses études de la Mab (Kopelman et al., 1989 ; Greene & Hodges, 1996 ; Graham & Hodges, 1997 ; Dorrego et al., 1999 ; Addis & Tippett, 2004 ; Moses et al., 2004 ; Leyhe et al., 2009), également observé dans notre première étude en analysant le score global au TCm (étude I.1., Philippi et al., 2012). Il existe un phénomène de généralisation ou de « sémantisation » des souvenirs chez les patients grâce à la préservation du résumé des souvenirs qui permet de compenser le déficit en mémoire épisodique (Kopelman et al., 1989 ; Graham & Hodges, 1997 ; Piolino et al., 2003 ; Addis et al., 2009). Pour ce qui est de la composante épisodique, un déficit apparaît quelle que soit la période de vie considérée, en accord avec les études tenant compte du degré de spécificité des souvenirs (Piolino et al., 2003 ; Ivanoiu et al., 2004 ; Addis et al., 2009 ; Irish et al., 2011).

L'analyse complémentaire en imagerie corrélationnelle a montré que le déficit portant sur les souvenirs spécifiques était directement corrélé à l'atrophie hippocampique, en accord avec Giboa et al. (2005). Le taux de souvenirs sémantisés (i.e. « total ») était corrélé au néocortex temporal droit

(gyrus temporal supérieur), soulignant le rôle de cette structure dans la persistance de souvenirs sémantisés chez les patients. L'implication du cortex temporal latéral est connue pour la mémoire sémantique générale (revue dans Binder & Desai, 2011), pour la SP (e.g. Maguire & Frith, 2003) notamment dans la MA (Gilboa et al., 2005) mais avait jusque-là été uniquement démontrée pour les souvenirs sémantisés en IRMf chez des sujets sains (Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Holland et al., 2011).

Cette étude pourrait être améliorée en modifiant la consigne afin de recueillir des souvenirs sémantisés et en incluant une évaluation quantitative de la spécificité, elle a cependant l'intérêt de s'intéresser à une forme de souvenir jusque-là négligée. Nous avons montré que les patients compensaient la perte précoce des souvenirs spécifiques liée à l'atteinte hippocampique par la production de souvenirs sémantisés, sous-tendue par le néocortex temporal. Ce mécanisme de généralisation est important dans la mesure où il est susceptible de protéger le Self autobiographique des effets de la maladie aux stades débutants. Un autre mécanisme susceptible de renforcer les souvenirs autobiographiques pourrait être médié par les émotions, ce à quoi nous allons nous intéresser dans la dernière étude de cette première partie sur la Mab (I.4.). Dans la prochaine étude, dans la mesure où nos résultats ont confirmé le rôle central des hippocampes pour la composante épisodique de la Mab, nous nous focaliserons sur l'analyse des sous-régions hippocampiques impliquées en fonction de l'ancienneté des souvenirs.

## Research Article

# Different Temporal Patterns of Specific and General Autobiographical Memories across the Lifespan in Alzheimer's Disease

Nathalie Philippi,<sup>1,2,3</sup> François Rousseau,<sup>3</sup> Vincent Noblet,<sup>3</sup>  
Anne Botzung,<sup>2</sup> Olivier Després,<sup>4</sup> Benjamin Cretin,<sup>1</sup> Stéphane Kremer,<sup>3,5</sup>  
Frédéric Blanc,<sup>1,2</sup> and Liliann Manning<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service of Neurology and CMRR, Neuropsychology Unit, University Hospital of Strasbourg, 1 avenue Molière, 67000 Strasbourg, France

<sup>2</sup>INSERM, Cognitive Neuropsychology and Pathophysiology of Schizophrenia (U1114), University of Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 12 rue Goethe, 67000 Strasbourg, France

<sup>3</sup>CNRS, ICube Laboratory (UMR 7357), University of Strasbourg, Pôle API, boulevard S. Brant, Illkirch, 67412 Strasbourg, France

<sup>4</sup>CNRS, Cognitive and Adaptive Neurosciences Laboratory (UMR 7364), University of Strasbourg, 12 rue Goethe, 67000 Strasbourg, France

<sup>5</sup>Service of Radiology, Unity of Neuropsychology, University Hospital of Strasbourg, 1 avenue Molière, 67000 Strasbourg, France

Correspondence should be addressed to Nathalie Philippi; [nathalie.philippi@chru-strasbourg.fr](mailto:nathalie.philippi@chru-strasbourg.fr)

Received 9 November 2014; Revised 8 January 2015; Accepted 9 January 2015

Academic Editor: Giuseppe Curcio

Copyright © 2015 Nathalie Philippi et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

We compared specific (i.e., associated with a unique time and space) and general (i.e., extended or repeated events) autobiographical memories (AbM) in Alzheimer's disease (AD). The comparison aims at investigating the relationship between these two components of AbM across the lifespan and the volume of cerebral regions of interest within the temporal lobe. We hypothesized that the ability to elicit specific memories would correlate with hippocampal volume, whereas evoking general memories would be related to lateral temporal lobe. AbM was assessed using the modified Crovitz test in 18 patients with early AD and 18 matched controls. The proportions of total memories—supposed to reflect the ability to produce general memories—and specific memories retrieved were compared between AD patients and controls. Correlations to MRI volumes of temporal cortex were tested. We found different temporal patterns for specific and general memories in AD patients, with (i) relatively spared general memories, according to a temporal gradient that preserved remote memories, predominantly associated with right lateral temporal cortex volume. (ii) Conversely, the retrieval of specific AbMs was impaired for all life periods and correlated with bilateral hippocampal volumes. Our results highlight a shift from an initially episodic to a semantic nature of AbMs during AD, where the abstracted form of memories remains.

## 1. Introduction

Autobiographical memory, which includes both episodic memories and memories belonging to personal semantics, allows a person to remember their personal past recollections and is important for the construction process of personal identity [1]. In its episodic component, autobiographical memory (AbM) refers to personal events that a person is able to reexperience in a unique and detailed spatial

and temporal context. This mental time travel requires auto-noetic awareness, which consists of the conscious state that accompanies the experience of remembering [2, 3]. For example, remembering in detail a unique event that took place on a specific afternoon in a precise place during one's vacation. Conversely, personal semantic memory (PS; [4]) refers to non-event-based general knowledge about one's life or autobiographical facts and is associated with noetic awareness, that is, the conscious state that accompanies the



experience of knowing or familiarity, for example, knowing that one has been on vacation in a general place during a grossly-defined time period, knowing the name or birthday of a relative. Conway and colleagues [1, 5] have also suggested the existence of a third type of qualitatively different autobiographical memories (AbMs), “general” AbMs, consisting of events that are summaries of repeated events or events extended in time or both. For example, the memory of an entire week of vacation or vacation repeated several times in the same place. Aside from their lack of contextual specificity, these memories also differ from specific AbMs by their recollective qualities, being associated with more conceptual and less contextual details. This type of memories constitutes an abstracted version of memories and stand as an intermediate level between personal knowledge and specific AbMs into the hierarchical AbM model described by Conway (the Self Memory System; [6]). In this model, general memories are supposed to be more easily accessible to retrieval and would be the preferred level of entry into episodic AbMs. Additionally to the existence of general AbMs in young and healthy subjects (e.g., [7]), studies of AbM during normal ageing (e.g., [8–10]), emotional disorders [11], and neurological disorders such as Alzheimer’s disease (AD; e.g., [12, 13]) have suggested that memories that were initially strictly episodic or “specific” may lose their contextual details and become “semanticized” or “general.” While general memories have only recently been individualized and considered as cognitively distinct from specific memories, some authors tend to assimilate them to PS [14, 15], whereas others clearly contrast them from such personal knowledge that is not confined to a particular time or place [16] or even analyze them using the same phenomenological approach than for specific AbMs [17]. As opposed to the traditional episodic/semantic dichotomy [2], general memories illustrate the overlap between the two components as far as such memories can be considered as an intermediate state on a contextual continuum between specific contextualized and semantic decontextualized memories [18–20]. Concordant with this view, an interdependence between semantic and episodic components was emphasized, namely, regarding AbM, specific memories influence the retrieval of semantic knowledge [21], while general memories constitute the basis from which complex and detailed specific memories are constructed and retrieved [5]. Moreover, semantic knowledge stands as an integral component of specific AbMs, as well as contextual details [1, 10, 22].

Some case studies on retrograde amnesia (e.g., [23, 24]) have suggested that the episodic and semantic components of autobiographical memory have separate neural substrates within the temporal lobes, namely, the lateral temporal neocortex for PS and the medial temporal lobe (MTL) for episodic AbM (review in [25]). Similarly, neurodegenerative diseases involving different lesion patterns in the temporal lobe such as AD and semantic dementia were compared in terms of performances in AbM and PS, confirming different patterns of deficit (e.g., [13, 26–29]), namely, relatively preserved performance in PS for the remote periods in AD and in episodic AbM for the recent period in SD. Some studies of AbM have been conducted over the lifespan, showing a

temporal gradient with greater impairment for recent events in AD (e.g., [4, 30–32]). Moreover, the qualitative analysis of remote episodic AbM indicated a loss of contextual details with a pattern of altered specific and preserved general AbMs, accompanied by a shift from auto-noetic to noetic awareness, both in AD [12, 13, 33, 34] and amnesic mild cognitive impairment [35, 36]. When taking into account specific memories alone, several studies showed that deficit was ungraded in AD, suggesting that the gradient observed in previous studies was due to the production of general memories [12, 13, 27, 34, 37]. Since AD pathological processes are typically localized in the MTL and to a lesser extent in the lateral temporal neocortex during the early stages of the disease [38], these results suggest that the retrieval of specific memories relies on the MTL no matter how old the AbMs are. Gilboa et al. [39] carried out a neuroimaging study using volumetric analysis and confirmed the anatomical dissociation between AbM and PS within the temporal lobes and documented the dependence of AbM on the MTL region independent of the retention interval. More recently, we confirmed these results with regard to the hippocampal involvement, analyzing the raw scores on the Modified Crovitz Test (MCT) in a voxel-based morphometry (VBM) study [40]. These observations would rather support the multiple trace theory (MTT; [41, 42]) than the standard consolidation theory (SCT, [43]). According to the SCT, declarative memory representations within the neocortex would become stable and independent from MTL structures. Conversely, the MTT suggests that it is the case only for semantic memories, whereas episodic memory retrieval would depend on the MTL for the duration of their existence. The more recent “transformation” theory [44, 45] contrasts the existence of specific and general memories, suggesting that specific memories remain dependent on the hippocampus and that a schematic version with few contextual details would develop in the neocortex as time progresses. Comparing the two categories of memories in a population presenting with MTL lesion could provide the clinical setting to test whether general AbMs are supported by the hippocampus to the same extent as specific AbMs or by other anatomical substrates. Such a study was conducted by St-Laurent et al. [17] in a population of patients with temporal lobe epilepsy, using the Autobiographical Interview [10]. In those patients, the two categories of memories were similarly impaired in terms of “internal” details, suggesting that the recollection of sensory perceptual aspects, but not temporal, specificity relies on the MTL. By contrast, the story elements of the episodes and gist information were preserved, suggesting that this component relies on extra-MTL structures, namely, the lateral temporal neocortex.

The anatomical substrates of the different components of memories have been inconsistently explored with functional imaging studies in healthy subjects. Specific AbM has been extensively explored and associated with a complex neural network [22, 46] including the medial and ventrolateral prefrontal, medial and lateral temporal cortices, the temporoparietal junction, and retrosplenial/posterior cingulate cortices. Among the few fMRI studies which have focused on PS, Maguire and colleagues [47, 48] showed a greater activation of the medial prefrontal cortex, retrosplenial cortex,

temporal pole, and temporoparietal junction when contrasting personal with general knowledge. Nevertheless, PS and general semantic memory's activations overlapped in lateral temporal and medial prefrontal regions, suggesting that PS could be considered as a subdomain of semantic memory (review in [20]). Conversely, the few fMRI studies focusing on general AbMs [16, 48–51] showed that they differed from PS insofar they engaged MTL activity. These studies [16, 48–51] suggested a similarity between general and specific AbMs, highlighting a shared and widely distributed network, likely due to perceptual details and contextual information entailed in both categories of memories in healthy subjects (review in [20]). It is worth noting that the activity of some cerebral regions would more particularly depend on the level of specificity. For instance, in some studies [16, 48–51], the medial prefrontal cortex, the parietal cortex (precuneus), and MTL were engaged to a greater extent for the retrieval of specific than general AbMs (review in [20]). Regarding the MTL, Holland et al. [16] suggested that the difference between the two networks depends on the phase of memory formation, with the prefrontal cortex and the MTL being particularly engaged during the construction phase of specific memories. Moreover, the different involvement was related in this study to the specificity of the memories in terms of spatiotemporal context rather than on the richness of details. Conversely, Addis et al. [49] also found hippocampal involvement during the retrieval of general events, which was related to the richness of episodic detail but not to temporal specificity. Regarding the lateral temporal neocortex, activations are usually found in both conditions, notably because semantic representations permeate AbMs, even in their specific form [22]. However, the lateral temporal neocortex is globally involved to a greater extent during the retrieval of general *versus* specific memories, likely reflecting greater engagement of semantic processing for general AbMs [16, 48, 49]. In the same vein, older adults, who produce a higher proportion of general memories, engage the lateral temporal neocortex more than younger adults during episodic AbM retrieval [47]. Taken together, the results of studies performed in healthy subjects tend to contrast general memories and PS and associate the former with the episodic component of AbM [20]. Nevertheless, general memories in healthy subjects differ from those produced by patients with MTL lesion and it might also be the case for their anatomical substrates. Indeed, in healthy subjects, general memories usually consist of repeated events that are associated with perceptual and contextual information, a process that is flawed in patients with MTL lesion [12, 13, 17, 27, 34, 37]. Thus, a correlational approach in patients with neurodegenerative disease such as AD may capture the core anatomical substrates of the abstracted form of memories that may still exist during the early stages of the disease. To our knowledge, no neuroimaging study has yet tackled comparisons between specific and general AbMs in AD, whereas the general component might be critical in AD. General memories not only stand as a transition between episodic auto-noetic and semantic noetic memories, they might also support personal identity during the progression of the disease [30].

In the present study, we carried out an investigation on AbM over the lifespan in patients with early AD, comparing them with healthy elderly people, using the Modified Crovitz Test (MCT; [26]). We also investigated the neuroanatomical correlates of the two components of AbM by means of a volumetric analysis of temporal regions of interest. The aims of the present study were (i) to compare the distribution of specific *versus* general AbMs across the lifespan in AD patients compared with healthy elderly controls and (ii) to study the relationship between the specific and general components of AbM and regional volumes of the hippocampus and the lateral temporal neocortex. Tracking the anatomical substrates of general *versus* specific memories among two regions of the temporal lobe classically associated with episodic and semantic memory, respectively, we wished to explore whether the abstracted forms of AbMs are rather associated with the semantic or episodic components of memory. Given that general memories are “semanticized” due to the loss of episodic detail in AD [12, 13, 33, 34], we were expecting a similar pattern of performances than that obtained for PS, that is, relatively spared in the early stages of AD and temporally graded [27, 39]. Moreover, we hypothesized that general AbMs would be supported by anatomical substrates shared with PS, namely, that the ability to provide general AbMs would be related to lateral temporal lobe volume [39]. Conversely, we hypothesized that specific AbMs would be deficient over the lifespan and correlated with hippocampal volume [39, 40].

## 2. Materials and Methods

**2.1. Participants.** Eighteen French AD patients, aged 67 to 85 years, were recruited through the Neuropsychology Unit in the Service of Neurology at the University Hospital of Strasbourg. A diagnosis of probable AD was made according to the criteria of the NINCDS-ADRDA [52] and more recent criteria [53–55]. Each patient disclosed a history of progressive cognitive decline and showed objective impairment of episodic memory with no cueing-related improvement (Free and Cued Selective Reminding Test, [56]), either isolated or associated with other cognitive changes (visuospatial abilities, praxia, language, etc.). All patients had evidence of MTL atrophy [57], using MRI and assessed visually by a senior neurologist (FB). A subset of twelve underwent SPECT examination, which revealed a typical pattern of reduced perfusion in the MTL and parietal regions. Eleven patients underwent cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers testing and displayed abnormal results with a combination of low amyloid- $\beta$  concentrations (<500 ng/L), increased total tau concentrations (>500 ng/L), and increased phospho-tau concentrations (>60 ng/L). We excluded patients who disclosed a history or symptoms of major depression (Geriatric Depression Scale's score > 6, [58]), cerebrovascular disease, abnormal physical neurological examination, or any other possible causes of dementia. All patients were being treated with one or two AD-specific drugs (acetylcholine esterase inhibitor or acetylcholine esterase inhibitor and memantine). The stage of the disease was mild cognitive impairment (MCI) due

to AD or “prodromal” AD in 9 patients, according to the criteria proposed by Albert et al. [55] or Dubois et al. [53], with preserved social functioning and instrumental activities of daily living, that is, with a Clinical Dementia Rating score of 0.5 (CDR, [59]). All these patients had CSF analysis confirming the existence of AD pathology and evolve into a typical AD dementia during their follow-up. The 9 remaining patients had mild dementia with a CDR score of 1. The patients’ mean score on the MMSE was 24.3 (SD 2.8). A subset of 15 patients (8 with MCI due to AD and 7 with mild stage of AD) underwent a high resolution MRI scan (3 Tesla), within six months from neuropsychological testing.

Eighteen healthy elderly subjects matched for gender, age distribution, education level, and handedness (see Table 1 for demographic details of the two groups and statistical comparison) were also tested. For inclusion, subjects had to be free of depression (GDS score > 6), central neurological disease, cognitive complaints, or restriction of daily activities (CDR = 0) and without abnormal neurological examinations.

## 2.2. Cognitive Assessment

**2.2.1. Anterograde Memory Assessment.** Among a larger cognitive assessment, anterograde memory was measured using the Verbal Paired Associates test [60]. With exception of one patient, whose hypoacusia prevented the auditory assessment of the test, patients had a mean score of 9.0 (SD 4.2). Control subjects had normal performances, with a mean score of 18 (SD 1.7).

**2.2.2. Specific AbM Task.** A French version [61] of the MCT [26] was used to assess AbM. Participants were asked to produce detailed and specific recollections in response to 6 specific cues (e.g., letter, train, surprise, etc.), each prompted five times in order to elicit memories from five periods of life (“0–9 years,” “10–29 years,” “30–59 years,” “60 to current age minus 1 year—referred to as “after 60 years”—and “previous year”; e.g., “Could you recall an event that happened in relation to a train before you turned 9”). Presentation of the words and time periods were randomized and no time-limit was set. A second cue was given for each possible response before considering that a participant had no memory. The cue was provided as a mean of helping the patient to elicit a memory, and memories not related to the cue word were also taken into account. Similarly, when the memory did not match with the proposed period, it was taken into account for the corresponding period until a number of six memories were obtained for a given period of time. The participants were encouraged to recall as many details as possible about the spatiotemporal context, perceptual details and their emotional state, and incomplete responses were probed with further questions (e.g., “Tell me more.”; “Do you remember where and when it took place?”; “Do you remember other details, e.g., visual details?”; “what did you think or feel?”). Memories were subsequently scored on a 5-point specificity scale and were divided into five different categories depending: 0, absence of response; 1, semantic facts related to the target word; 2, poorly detailed generic or repeated

events; 3, detailed generic or repeated events; 4, poorly detailed specific events; 5, richly detailed specific events. Only memories of events associated with a unique spatial and temporal context were considered as episodic (“specific”) and scored 4 or 5 depending on their level of perceptual details, while other memories were considered “general” (see examples in Table 2). Thirty memories per participant were thus prompted for recollection, with a maximum possible score of 150. Half of these memories were scored by two different raters (NP and LM) with an interrater agreement coefficient of 0.84 using the Krippendorff’s alpha test. For the patients the complete assessment was administered in one or two sessions, depending on the patient’s fatigability. When necessary, breaks were offered to avoid fatigue. For all patients except two, a relative was present during the autobiographical assessment, allowing the examiner to check for accuracy of the memories.

**2.3. Temporal Lobe Volumetry Study.** A subgroup of 15 patients underwent a high resolution MRI scan, within six months of neuropsychological testing. High resolution anatomical images were obtained with a General Electric SIGNA HDx MR 3T MRI (Milwaukee, USA) using a Fast Spoiled Gradient Echo sequence (TR = 7.2 ms, TE = 2.3 ms, flip angle = 20°, FOV = 22 cm, matrix = 256 × 256, 176 slices of 1 mm).

Lateral temporal cortex volumes were extracted in the left and the right hemisphere according to the following subregions: superior temporal gyrus, inferior temporal region—including middle and inferior temporal gyrus—and temporal pole (see Figure 1(a)). This cortical parcellation was done for each patient using a multiatlas label propagation approach. The image processing pipeline consisted of the following steps: (1) a skull-stripping step [62] was performed with the Freesurfer image analysis suite, freely available for download online (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>); (2) each MR image was given B0 nonuniformity correction (using Freesurfer) and ITK-based histogram matching using an arbitrarily chosen patient image as a reference histogram; (3) a set of 16 anatomically annotated images (obtained from the NIREP project, <http://www.nirep.org>) was registered in a nonlinear way on each patient image [63] using the ANTs software (<http://www.picsl.upenn.edu/ANTS>); (4) cortical labels were fused [64] using the simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE); (5) final cortical parcellation was obtained by fusing logical and estimated labels using STAPLE and the gray matter mask obtained with the Freesurfer image analysis suite.

Hippocampal volume, as well as the total gray matter volume (TGM), was investigated using the subcortical labeling method [65] provided in the freesurfer software (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>; see Figure 1(b)).

**2.4. Statistical Analysis.** Intergroup comparisons were tested using Student’s *t*-test for quantitative demographic characteristics (age distribution and education level). With regard to the MCT, which was primarily designed to elicit specific memories, we broke up the participants’ responses into two

TABLE 1: Comparison of the general data for the two groups (F: female; M: male; L: left; R: right; SD: standard deviation).

	N	Sex ratio (F/M)	Mean age (SD) in years	Mean education level (SD) in years	Hand dominance ratio (L/R)
Control group	18	4/14	73.67 (5.37)	13.17 (3.01)	1/17
Patient group	18	4/14	77.17 (6.42)	12.17 (6.68)	1/17
Statistical analysis	—	—	$t[34] = 1.17$ $P = 0.08$	$t[34] = -1.05$ $P = 0.3$	—

TABLE 2: Examples of scoring on the MCT.

MCT score	Contextual specificity	Examples ( <i>Cue-word proposed</i> )
(5) Richly detailed specific events	+	<i>Boat</i> : I was in Alger for professional reasons, and I had to take the plane to go to Casablanca. In the waiting room, I was intrigued because a lot of people spoke Russian. I asked repeatedly the policemen to confirm that the plane was really going to Casablanca. I finally boarded the plane, it was an Illyushin. Once seated in the cabin, my neighbor, who was an Algerian, finally revealed to me that the plane was actually going to Moscow! I was afraid of not being able to go out of the plane anymore and to leave for Russia. . . but I finally managed to leave the cabin and to join the right flight . . . I was around 58, it must have been in September, it was still very warm . . . I was there on my own.
(4) Poorly detailed specific events	+	<i>Damaged</i> : At the age of 10, one day of September, 1943, Strasbourg was bombarded by the Germans. The weather was warm and clear. My parents' house was next to the river Ill. Suddenly, we saw bombs falling everywhere. . . "What happens?" Neudorf had already been bombarded and we understood rapidly what was currently going on. Houses all around us collapsed. We went to take refuge in the basement. I was scared. . . I was with my parents and there were also neighbors, it seem to remember.
(3) Detailed generic or repeated events	—	<i>Train</i> : When I was 9, the family acquired a black Citroën. Since then, we used to go regularly to the valley of X to picnic. My father usually set off to pick mushrooms and stayed for hours. . . My mother had to call him back shouting so that he could hear her and return. Meanwhile, my sister, my mother and I used to pick blackberries. My mother used to cooked blackberries in all possible and unimaginable ways. . . Now, I cannot eat them anymore.
(2) Poorly detailed generic or repeated events	—	<i>Happy</i> : When I was 3 years old, my parents settled down in Strasbourg, and we lived next to a childless couple. The husband was a doctor. His wife, X, liked me very much and often took care of me.
(1) Semantic facts	—	<i>Letter</i> : In Alsace at that time, before going to the school, we went to the "Kindergarten"

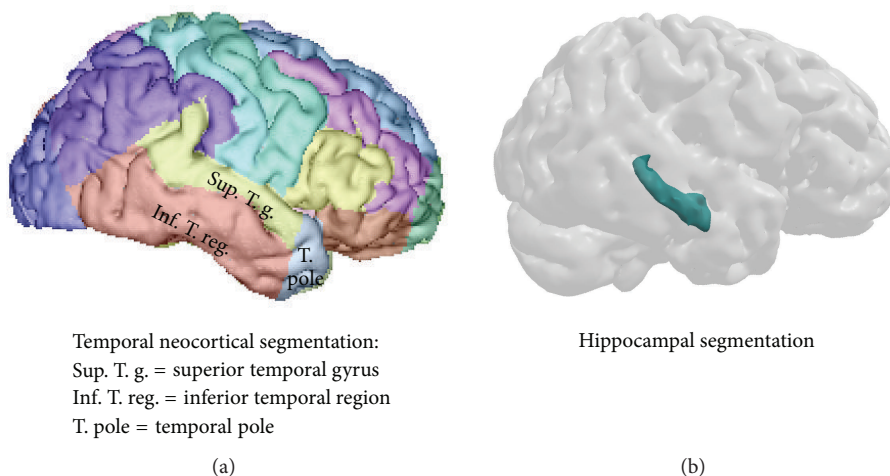


FIGURE 1: Regional segmentation for the temporal cortex (a) and for the hippocampus (b).

categories: “specific responses” (i.e., memories scored 4 and 5) and “total responses” (i.e., memories scored 2 to 5), the latter reflecting the ability to elicit “general responses.” This was decided owing to the type of neuroimaging analysis, which was a correlational analysis between volumetric and behavioral data, not a functional analysis. With such a correlational design, the number of “general responses” instead of “total responses” would not reflect meaningful clinical data concerning the ability to produce general responses. Indeed, the milder AD patients would produce more specific and consequently less general memories than patients with a more pronounced deficit, even though they would likely be able to elicit a general version (i.e., less detailed) of the specific memories, according to the previously described pattern of altered AbM in AD (See paragraph 2 of the introduction). For instance, a patient able to produce 30 “total responses” including 15 “specific responses” and 15 “general responses” would have been able to produce 30 “general memories”. Conversely, as general memories are produced consecutively to the lack of specific responses, AD patients with more pronounced deficit would produce a higher proportion of general memories. For instance, a patient producing 21 “total responses” including only 2 “specific responses” and 19 “general responses” would have a higher number of “general responses” than the milder patient, whereas his true ability to produce general memories would be inferior. Therefore, the “total responses” category rather than the “general responses” is suited for correlational analyses. The results were expressed in terms of “rates” in percent, relative to the number of possible responses (scored 0 to 5) for the two categories, namely, 6 per participant for each period of life and 30 over the entire lifespan. ANOVAs were performed in order to compare mean rates of responses obtained in these two categories, as a function of the different periods of life, both within and between the two population groups. In order to control for possible violations of the homogeneity of variance associated with analysis of binary data summarized as percentages, an arcsine transformation was performed on the rates of memories and statistical tests were conducted using the transformed data. After transformation of data, normality of the distribution was verified (Kolmogorov-Smirnov test) and post hoc analyses were performed (Newman-Keuls test).

To investigate the relationships between AbM performance and anterograde memory in AD patients, we performed analyses using Pearson’s correlation test between rates of total or specific responses produced during the MCT and scores on the Verbal Paired Associates. Correlations were tested over the global lifespan then independently for each period of life.

Correlation analyses between the different brain volumes and behavioral data were carried out using a general linear model with age and total gray matter volume (TGM) as nuisance covariates with the “statsmodels python module” (<http://statsmodels.sourceforge.net>). Corrections for multiple analyses were performed when testing the different periods of life or the different lateral temporal subregions, using a statistical threshold of  $P = 0.01$ .

### 3. Results

**3.1. AbM Performances on the MCT.** For both groups, mean rates of responses on the MCT obtained for each category are shown for the five periods of life (“total responses” and “specific responses” are shown in Figures 2 and 3, resp.).

#### 3.1.1. Intergroup Comparisons on the MCT

*Rates of Total Responses (Memories Scored 2 to 5/30).* Statistical analyses revealed that AD patients gave significantly fewer total responses over the lifespan than controls in response to the MCT cue-words ( $F_{[1,34]} = 30.22$ ;  $P < 0.001$ ). ANOVAs showed a significant period effect ( $F_{[4,136]} = 11.89$ ;  $P < 0.001$ ) and a significant group  $\times$  period interaction ( $F_{[4,136]} = 4.9$ ;  $P < 0.001$ ). Post hoc analysis indicated that AD patients exhibited significantly fewer total responses than controls for the three more recent periods of life ( $P < 0.001$  for the “previous year” and “after 60 years” periods and  $P = 0.005$  for the “30–59 years” period). Other comparisons did not reveal significant differences between the groups.

*Rates of Specific Responses (Memories Scored 4-5/30).* AD patients recollected significantly fewer specific responses than controls ( $F_{[1,34]} = 49.34$ ;  $P < 0.001$ ). ANOVAs showed a significant period effect ( $F_{[4,136]} = 14.51$ ;  $P < 0.001$ ) and a significant group  $\times$  period interaction ( $F_{[4,136]} = 2.38$ ;  $P = 0.05$ ). Post hoc analysis revealed that AD patients performed worse than controls over the whole lifespan ( $P = 0.03$  for the “0–9 years” period,  $P < 0.001$  for the “10–29 years,” “30–59 years,” and “after 60 years” periods and for the “previous year”).

#### 3.1.2. Interperiod within Group Comparisons on the MCT

*In the Healthy Control Group.* Post hoc analysis revealed no significant differences when comparing mean rates of *total responses* between one period and another. However, there were significantly fewer specific responses for the “0–9 years” period than for the “10–29 years” ( $P < 0.001$ ), and “30–59 years” periods ( $P = 0.004$ ). The mean rate of *specific responses* was significantly higher in the “10–29 years” period compared with the remaining periods ( $P < 0.001$  for the “0–9 years” and “previous year” periods, and  $P = 0.002$  for the period “after 60 years”) except for the period “30–59 years” ( $P = 0.68$ ). Other comparisons did not reveal significant differences between mean rates.

*In the AD Group.* Post hoc analysis revealed that mean rates of *total responses* were significantly inferior for the “previous year” period as compared with the three first periods (i.e., the “0–9 years,” “10–29 years,” and “30–59 years” periods,  $P < 0.001$  in every case). It was also the case for the period “after 60 years” compared with the two first periods ( $P = 0.005$  for the “0–9 years” period and  $P < 0.001$  for the “10–29 years” period). The mean rate of *specific responses* was significantly

TABLE 3: Correlations in AD patients between the rates of specific autobiographical events or the rates of total memories on the MCT, and anterograde memory performances on the Verbal Paired Associates, over the lifespan and independently for each period of life (Bold and \* indicate significant correlations with  $P < 0.05$ , and \*\* with  $P < 0.01$ ).

Rates of responses on the MCT	Total responses and verbal paired associates ( $N = 18$ )		Specific episodic events and verbal paired associates ( $N = 18$ )	
	$P$	$R$	$P$	$R$
Over the lifespan	<b>0.01*</b>	0.59	<b>0.001**</b>	0.71
“0–9 years”	0.18	0.34	0.17	0.35
“10–29 years”	0.11	0.40	<b>0.006**</b>	0.64
“30–59 years”	0.27	0.28	<b>0.007**</b>	0.62
“after 60 years”	<b>0.04*</b>	0.49	<b>0.003**</b>	0.67
“previous year”	<b>0.01*</b>	0.59	0.1	0.41

higher in the “10–29 years” period as compared with the “previous year” only ( $P < 0.001$ ). Other comparisons did not reveal significant differences between mean rates.

**3.2. Correlation Analyses between AbM and Anterograde Memory Performance.** Correlations between the two AbM category scores and scores on anterograde memory (Verbal Paired Associates) in the AD group were tested (shown in Table 3). A significant correlation was obtained between the rates of responses on the MCT over the lifespan and scores on the Verbal Paired Associates test for the category of total responses ( $N = 18$ ;  $R = 0.59$ ;  $P = 0.01$ ) and for the category of specific responses ( $N = 18$ ;  $R = 0.71$ ;  $P = 0.001$ ). Interestingly, correlations also existed between the scores on the Verbal Paired Associates and the rates of specific responses independently for the “10–29 years” period ( $N = 18$ ;  $R = 0.64$ ;  $P = 0.006$ ), “30–59 years” period ( $N = 18$ ;  $R = 0.39$ ;  $P = 0.007$ ), and “after 60 years” period ( $N = 18$ ;  $R = 0.67$ ;  $P = 0.003$ ). It was also the case with the rate of total response for the “previous year” ( $N = 18$ ;  $R = 0.59$ ;  $P = 0.01$ ) and the “after 60 years” period ( $N = 18$ ;  $R = 0.49$ ;  $P = 0.04$ ). This last correlation did not remain significant after correction for multiple analysis due to the five periods of life, using a threshold of  $P = 0.01$ .

**3.3. Correlation Analyses between AbM and Brain Regional Volumetry.** Correlations between the two AbM category scores with hippocampal and lateral temporal neocortex volumes were tested on 15 AD patients, taking age and TGM volume as nuisance covariates. Table 4 shows the results of the correlation analyses using the global cortical volume of these regions, scatterplots for the significant correlations are shown in Figures 4 and 5.

**3.3.1. Correlations with Hippocampal Volume.** For scores over the global lifespan, there were correlations between the hippocampal volume and the rate of specific responses on the MCT for both sides ( $P = 0.03$ ,  $r = 0.56$  on the left;  $P = 0.02$ ,

TABLE 4: Analysis shows correlations in AD patients between rates of specific autobiographical events or total memories over the lifespan on the MCT and the regional volume of the hippocampus and temporal neocortex, including age and TGM volume as nuisance covariates (Bold and \* indicate significant correlations).

Rates of responses on the MCT over the lifespan	Hippocampus ( $N = 15$ )		Temporal neocx ( $N = 15$ )	
	Left	Right	Left	Right
Total responses	$P = 0.20$ $r = 0.28$	$P = 0.07$ $r = 0.46$	$P = 0.12$ $r = 0.37$	$P = \mathbf{0.03^*}$ $r = \mathbf{0.55}$
Specific episodic events	$P = \mathbf{0.03^*}$ $r = \mathbf{0.56}$	$P = \mathbf{0.02^*}$ $r = \mathbf{0.60}$	$P = 0.30$ $r = 0.17$	$P = 0.17$ $r = 0.30$

$r = 0.60$  on the right; see Figure 4), whereas it was not the case for the rate of total responses ( $P = 0.20$ ,  $r = 0.28$  on the left and  $P = 0.07$ ,  $r = 0.46$  on the right). *Independently per period of life*, a significant correlation was also found between the rate of specific responses and the bilateral hippocampal volume for the three intermediate period of life, that is, “10–29 years”, “30–59 years” and “after 60 years” periods ( $P = 0.03$  and  $r = 0.53$ ,  $P = 0.02$  and  $r = 0.57$ ,  $P = 0.008$ , and  $r = 0.65$ , resp. on the left;  $P = 0.02$  and  $r = 0.58$ ,  $P = 0.009$  and  $r = 0.64$ ,  $P = 0.007$ , and  $r = 0.66$ , resp. on the right). Interestingly, the rate of total responses was also correlated with right hippocampal volume for the “previous year” ( $P = 0.03$  and  $r = 0.52$ ). Note that only results with  $P \leq 0.01$  should be taken into account after correction for multiple analysis due to the five periods of life. Overall, these results are coherent with those obtained using the scores on the Verbal Paired Associates, since they were correlated with both the left ( $P = 0.001$  and  $r = 0.75$ ) and the right ( $P = 0.01$  and  $r = 0.63$ ) hippocampal volumes.

**3.3.2. Correlations with Lateral Temporal Neocortical Volume.** For scores over the global lifespan, we found correlations between global lateral temporal neocortical volume and the rate of total responses on the MCT for the right side ( $P = 0.03$ ,  $r = 0.55$ ; see Figure 5), but not the left ( $P = 0.12$ ,  $r = 0.37$ ), which was not the case for the rates of specific responses ( $P = 0.17$ ,  $r = 0.30$  on the right and  $P = 0.30$ ,  $r = 0.17$  on the left). When the analyses were tested on the basis of the temporal subregions, as it is shown in Figure 6, we found a significant correlation between the rates of total responses on the MCT and the volume of the superior temporal gyrus on the left ( $P = 0.03$ ,  $r = 0.54$ ) and on the right ( $P = 0.01$ ,  $r = 0.62$ ). Only the correlation obtained with the right superior temporal region would remain significant after correction for multiple analysis due to the presence of three subregions on each side.

## 4. Discussion

In the present study, we sought to investigate the distinct pattern of specific and general (reflected by the rate of “total responses”) AbMs deficit in AD and the underlying neuroanatomical correlates within the temporal lobes.

We have documented (i) impaired total AbMs following a temporal gradient which spares remote memories, resulting from preserved remote general memories, while retrieval of specific AbMs was impaired for all life periods; (ii) a correlation between total AbMs and the volume of the right lateral temporal neocortex (superior temporal gyrus), which suggests that this structure plays a key role in the ability to provide general memories in AD; (iii) correlations between specific AbMs and anterograde memory scores, and bilateral hippocampal volume.

Regarding total AbMs across the lifespan in AD (see Figure 2), a temporal gradient appears with more impaired memories seen with shorter retention intervals, in agreement with the majority of studies on AbM in AD patients [4, 13, 26, 30–34, 66–68]. The better performances in AbM for the most remote periods relative to the recent one, result from the production of “general” memories, compensating the lack of specific AbMs, whose pattern of deficit appeared ungraded in the AD patients (see Figure 3 and paragraph 3 of the discussion). Overall, the AD patients produce relatively more general memories than the controls, because memories that were originally episodic have lost their contextual specificity and their level of episodic detail and have become “general” (e.g., [12, 13]). Nevertheless, the healthy controls cannot be thought as being less capable than the patients to produce general memories, since they would most likely be *able* to produce a general version of their specific AbMs. This would also be the case for AD patients with milder AbM deficit that are still able to produce some specific memories. Therefore, the rate of total responses was considered to reflect the ability to produce general AbMs in our study. Our volumetric correlation analyses indicate that these memories (i.e., the rate of “total responses”) are associated with the lateral temporal neocortex (superior temporal gyrus). The implication of the temporal neocortex for PS (review in [20]) has already been demonstrated [39, 47, 48] and is widely agreed for general semantics (e.g., [69], review in [70]). The temporally graded retrograde amnesia for general memories in our study and for PS in Gilboa et al.’s study [39] likely reflects the progression of AD within the lateral temporal neocortex. The superior temporal gyrus seems particularly involved for general memories in our study, prominently on the right hemisphere, whereas only a trend was found on the left side after correction for multiple analysis. The superior temporal gyrus was included in both anterior and posterior temporal regions defined by Gilboa et al. [39], as being associated with PS bilaterally, prominently on the left side. In fMRI studies conducted in healthy subjects, the activation of the lateral temporal cortex sustaining general memories was also identified by Holland et al. [16] in the left superior and middle temporal gyri (BA 21/22) and by Addis et al. in the right inferior temporal gyrus [49]. While it is difficult to account for the inconsistencies regarding the temporal subregion involved in the different studies and to carry out a direct comparison between general memories and PS or between correlational and functional imaging, our results suggest that general memories share common anatomical substrates with semantic memory.

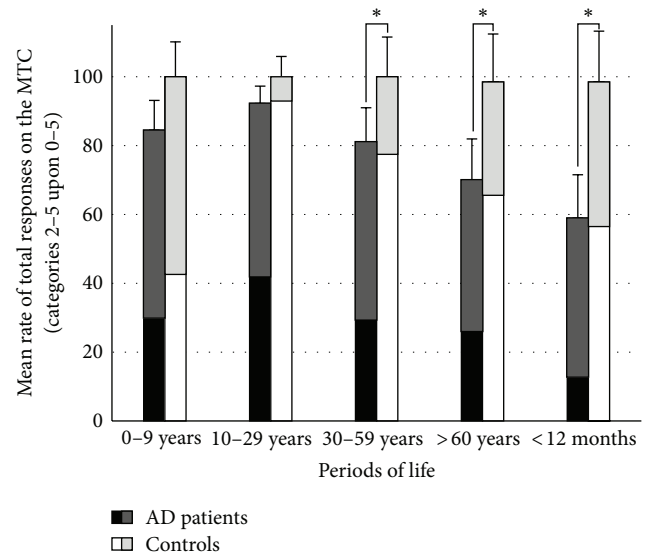


FIGURE 2: Mean and standard deviation for the rates of total responses (number of memories scored (2 to 5)/30) on the MCT for AD patients and healthy controls in the five periods of life (\*significant intergroup comparison after post hoc analysis). The rates of specific (scored 4 and 5) and general responses (scored 2 and 3) among the total responses are indicated in black and dark gray for the AD patients, and in white and light gray for the controls, respectively.

Regarding the implication of the hippocampus in the retrieval of general AbMs, we found a deficit in total responses for the most recent period of life, which likely results from an additional encoding and/or consolidation deficit secondary to hippocampal dysfunction. Indeed, the anterograde memory deficit, which was previously well-documented with respect to “laboratory” memory in AD (e.g., [71]), would not spare real-life events. This hypothesis was corroborated by the positive correlation between the MCT rate of total responses for the “recent year” period and scores on the Verbal Paired Associates test (review in [72]) and finally by the fact that both scores were correlated with the hippocampal volume. We found no correlation between the rate of total memories and hippocampal volumes, for the remaining life periods or the global lifespan, as opposed to what was found for the rate of specific memories (see paragraph 3 of the discussion). However, hippocampal activity was observed during the retrieval of general events in fMRI studies involving healthy subjects [16, 49]. The qualitative difference in terms of perceptual and contextual details between general memories produced by AD patients and those elicited by healthy subjects might explain the inconsistency in hippocampal implication. Indeed, if general memories are defined as summaries of repeated events or events that extended in time, healthy subjects cannot prevent themselves from remembering a single instance associated with the general event during an fMRI task [20]. Moreover, general events in healthy subjects entail perceptual details, the level of which was related to hippocampal engagement in Addis et al.’s study [49], rather than the temporal specificity

of the memory. Conversely in AD patients, from AbMs that were initially episodic only remains a framework of semantic knowledge devoid of perceptual and contextual detail [12, 13, 33, 34], which seems supported by extrahippocampal structures such as the lateral temporal neocortex [17]. However, we acknowledge that the MCT is based on a qualitative scoring, and the fact that the perceptual and contextual aspects of the recollection were not quantitatively scored might have masked potential correlations with the hippocampal volumes. Finally, the different nature of functional *versus* correlational analyses might also explain the different hippocampal implication, since fMRI studies reveal finer cerebral activations than correlational analyses. Overall, even though general AbMs share common characteristics (perceptual details, contextual information, first person perspective) with episodic memory [20] and constitute the preferred entry level into specific AbMs [6] in healthy subjects, our results suggest that, *in AD patients*, general memories are *preferentially*—rather than *exclusively*—supported by the lateral temporal neocortex, reflecting the semantic nature of the gist of AbMs that is more resilient to the disease.

When taking into account specific memories (scored 4 and 5), an ungraded deficit appears in AD patients as compared with controls, that is, for all the lifespan (see Figure 3). More particularly, healthy controls produced more instances of specific episodic AbMs for the “10–29 years” period than for the rest of the lifespan, which is consistent with the “remembrance bump” described during normal ageing in previous studies [73]. This effect is interpreted, in the self-narrative theory [73], as a modulation of encoding and storage of “self-defining” event memories from adolescence and early adulthood that are more easily accessible. Importantly, in our study, AD patients did not elicit significantly more specific episodic memories for this young adulthood period relative to other life periods, except for the latest period of life. Within the control group, lower scores were observed for the “0–9 years” period as compared with subsequent periods in the controls. This was previously described during normal ageing as “childhood amnesia” [73] and is thought to reflect the inability to encode information in an episodic modality [3, 74, 75]. This effect also disappeared in the patients since the AbM deficit was observed for all the lifespan. Lastly, impaired encoding and/or consolidation processes account for the lower scores in the most recent period of life, in parallel with what mentioned above for general memories (paragraph 2 of the discussion). Differently stated, the pattern of extended retrograde amnesia and the absence of a reminiscence bump effect in the AD group are compatible with the ungraded AbM retrieval deficit found in previous studies involving AD patients when considering strictly episodic memories solely [12, 13, 27, 37]. Irish et al. [35] found similar results in amnesic mild cognitive impairment, suggesting that this alteration exists at the earliest stages of the disease, even though these patients were not confirmed to be AD patients with amyloid markers. Comparing two different interview methods in AD (the Autobiographical Interview [10] and the Autobiographical Memory Interview [4]), Barnabe et al. [68] demonstrated that the nature of the AbM test impacts the pattern of findings, the temporal gradient being brought

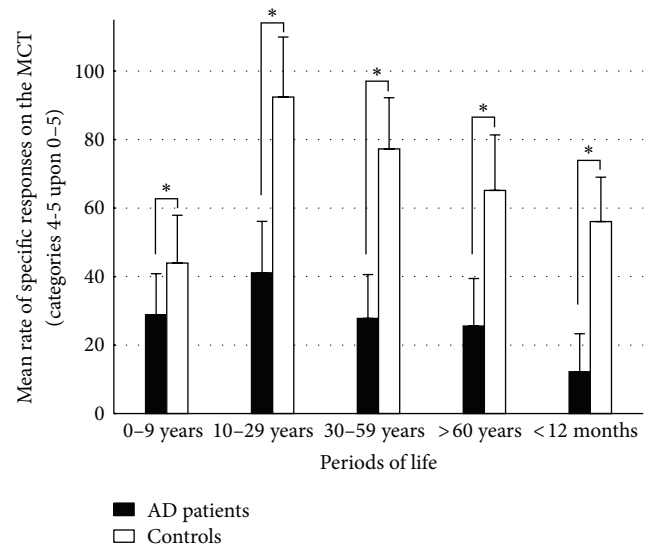


FIGURE 3: Mean and standard deviation for the rates of specific responses (number of memories scored (4 and 5)/30) on the MCT for AD patients and healthy controls in the five periods of life (\* significant intergroup comparison after post hoc analysis).

out by fewer periods and masked by fewer memories per period. Even though our test entailed a rather large number of periods, which might have favored the absence of a temporal gradient, the fact that six memories per life period were collected should have had the opposite effect. Not only was the deficit in specific AbMs ungraded in our study, but it also correlated with anterograde memory scores, as was the case in previous studies [12, 39], suggesting the implication of the MTL. Moreover, this correlation existed independently for the three intermediate periods in our study. In line with our previous work in VBM [40] and with Gilboa et al.’s [39], we were able to relate the deficit of specific events to bilateral hippocampal atrophy. This was also the case independently for the three intermediate periods, that is, for an extended retention interval, though only at the level of a trend for the “10–29 years” period after correction for multiple analyses. Note that no correlation was found for the first period likely because the deficit of specific AbMs for this period is due to the “childhood amnesia,” rather than to a retrieval deficit explained by atrophy. Conversely, no correlation was found with the lateral temporal neocortex (see paragraph 4 for further discussion). In other words, our study supports the existence of an extended deficit of specific AbMs *prominently* due to hippocampal atrophy within the temporal lobe in AD.

Because direct comparison with fMRI studies in healthy subjects is limited by major methodological differences, we will exert caution concerning the further extrapolation of our results to normal functioning and discussion of the different theories of consolidation. Nevertheless, our results suggest that within the temporal lobe, the retrieval of specific memories would prominently and extensively depend on the hippocampus, while a general version would exist independently in the neocortex. Together with previous correlational studies in AD [39, 40] and with fMRI studies performed in healthy



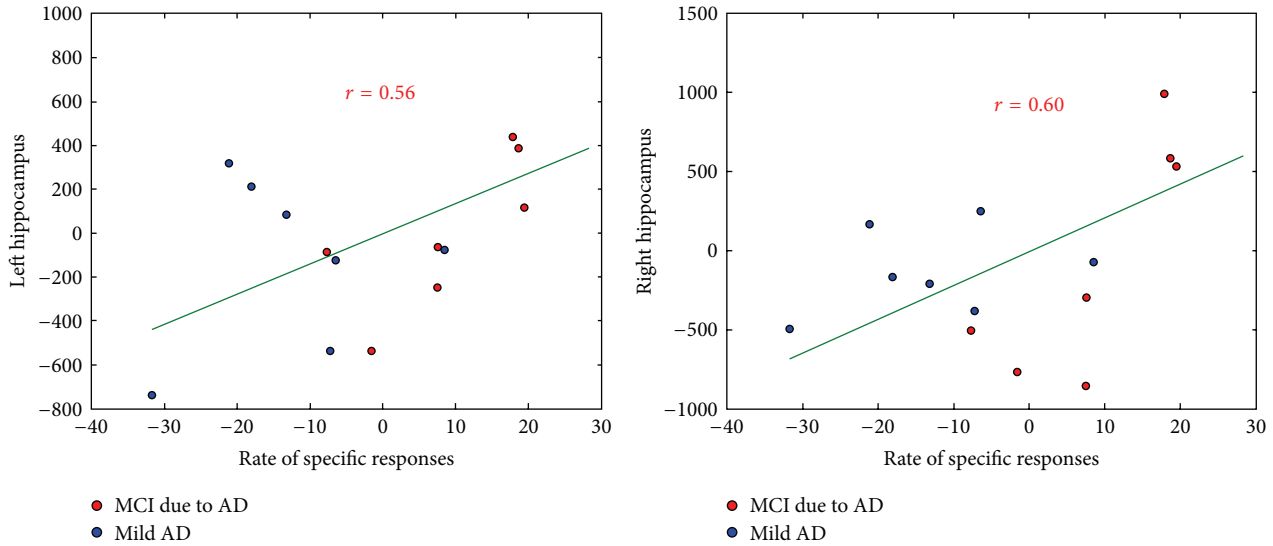


FIGURE 4: Correlations of the rate of specific responses (number of memories scored (4 and 5)/30) on the MCT with hippocampal volumes, including age and TGM volume as nuisance covariates (red: MCI due to AD, blue: mild AD).

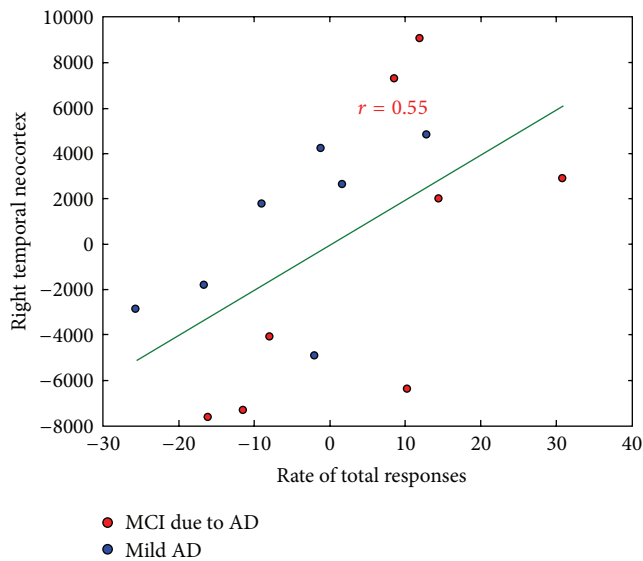


FIGURE 5: Correlations of the rate of total responses (number of memories scored (4 and 5)/30) on the MCT with the right temporal neocortical volumes, including age and TGM volume as nuisance covariates (red: MCI due to AD, blue: mild AD).

elderly subjects (e.g., [76–78]), these results support the MTT [41, 42], which posits that the retrieval of episodic memories would depend on the MTL for the duration of their existence. Conversely, in the SCT [43], a correlation would have been expected between the deficit of AbMs and the neocortical volume, independent of the category “general” and “specific.” Namely, we found no correlation between the rate of specific memories and the volume of the temporal neocortex, contrary to what was observed for the general memories. Our results seem to be eloquent when considering Winocur et al.’s transformation theory [44, 45]. Indeed, the authors not

only postulate an extensive dependence of episodic AbMs retrieval on the hippocampus but additionally implicate the neocortex in the ability to provide a schematic version of recollections. Though, according to this theory, interplay is supposed to exist between the two categories of memories, which we acknowledge was not possible to illustrate in our study given the binary classification of memories. Indeed, rather than considering the two memory systems in isolation, theorists tend to consider that the semantic and episodic components of memory are inter-dependent, namely, with the association of episodic details to general AbMs and the implication of semantic knowledge during the retrieval of specific AbMs [18, 19]. Besides, the temporal neocortex is frequently activated in fMRI studies during the retrieval of specific events, likely reflecting the semantic component entailed in AbMs [19, 20, 22]. The fact that we found no correlation between the rate of specific memories and the lateral temporal neocortex might be explained by methodological differences between functional and correlational approaches, as was previously discussed (see paragraph 2 of the discussion). Moreover, given our hypothesis, our study focused only on the temporal lobe, but the neuroanatomical substrates of AbM are more complex, extending beyond the temporal lobe, as revealed by fMRI studies in healthy subjects [9, 22]. Therefore, other neocortical regions also affected by AD would likely be involved when analyzing the whole brain, such as the posterior cingulate cortex [79], the retrosplenial cortex, the precuneus, the anterior cingulate cortex, the ventromedial prefrontal cortex [40]. Overall, our findings should not be considered as supporting the *exclusive* but rather the *preferential* implication of the hippocampus for specific AbMs within the temporal lobe, similarly to the implication of the lateral temporal neocortex for general AbMs (see paragraph 2 of the discussion). Whether general memories stand as a transition step on a continuum between episodic and semantic memory [18–20], they might be closer

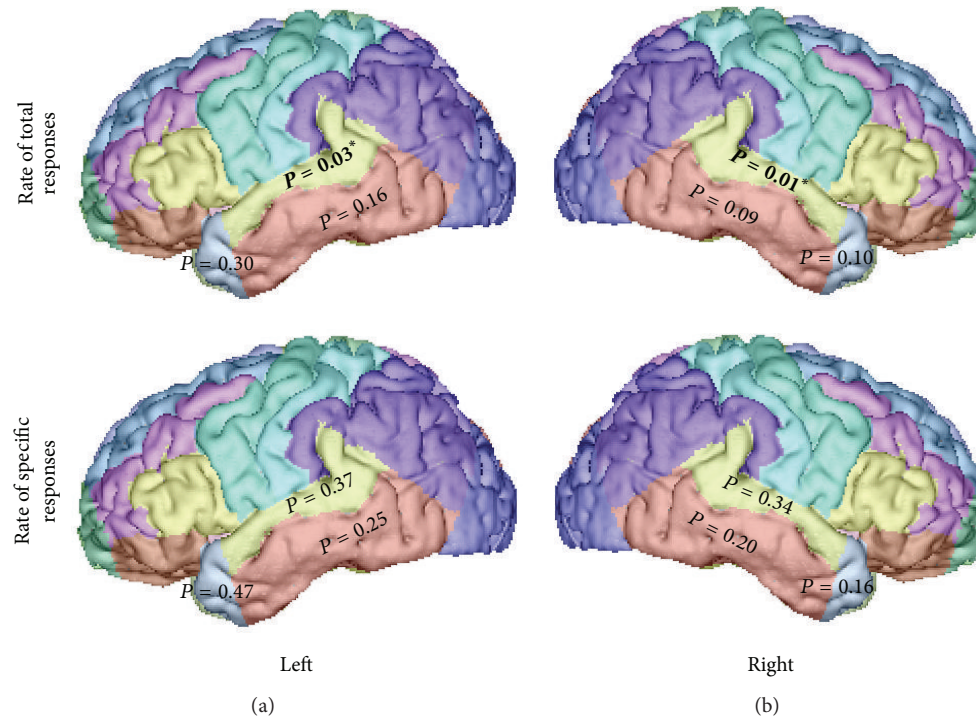


FIGURE 6: Correlations in AD patients between rates of specific or total responses over the lifespan on the MCT, and the volume of the temporal neocortex subregions (bold and \* indicate significant correlations).

to the episodic end of the continuum in healthy subjects. This suggestion is based on common characteristics such as perceptual and contextual information [20] and the fact that they constitute the preferred entry level into specific AbMs [6]. During the early stages of AD, general memories would undergo a shift towards the semantic end of the continuum.

The present study has several limitations. Firstly, our sample size was relatively small, preventing stratification into two sub-groups (“MCI due to AD” and “mild AD”) and revealing some correlations only at the level of a trend. Secondly, because we carried out a correlation approach, we endeavored to study the ability to produce general memories by using the rate of total responses, whereas an fMRI study would have allowed observing the cerebral regions directly associated with the retrieval of general memories. Additionally, the fact that we used a region of interest analysis has limited our findings to the temporal lobe, whereas other regions also affected by AD would have likely been involved. A further limitation is that the MCT was not originally conceived for the assessment of general memories [16], which then stand as a substitute for the lack of episodic memories. Finally, a more precise scoring method including a structured specific probing could have allowed distinguishing between different qualitative aspects of the recollection such as the specificity in time and place *versus* number of episodic details recollected. In particular, constraining our analysis to the rate of memories classified in each category rather than to quantitatively scoring the episodic and semantic information included in the memories (e.g., “internal” and “external” details with the Autobiographical interview [10]) prevented

us from demonstrating the existence of a subtler transition from one category to another in AD.

## 5. Conclusion

In the present study, we have characterized AbM deficit during the early stages of AD (i) on the basis of a reliable number of recollections, (ii) in patients whose diagnosis was based on stringent criteria [53–55], (iii) distinguishing between specific and general (i.e., “total”) AbMs, (iv) with regard to cerebral volume in regions of interest. We were able to confirm different temporal patterns of AbM deficits in AD: specific AbMs were impaired for an extended retention interval secondary to hippocampal deficit, whereas preserved general (i.e., “total”) AbMs followed a temporal gradient sparing remote periods of life and relying on the temporal neocortex. Our results suggest a shift from an initially episodic to a semantic nature of AbMs during early AD, where the remains of memories consist of a framework of knowledge devoid of episodic detail.

## Ethical Approval

The MRI procedure was approved by the local Ethics Committee.

## Consent

All participants provided informed consent for the study according to the Declaration of Helsinki.

## Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

## Acknowledgments

The authors are grateful to the patients and their families as well as the healthy participants. The authors would like to thank Jeffrey Hubbard for helping with the editing. This work was initially supported by a French governmental grant (to Nathalie Philippi) "Année recherche" ARS Alsace and continued thanks are due to the French "Fondation Alzheimer."

## References

- [1] M. A. Conway and C. W. Pleydell-Pearce, "The construction of autobiographical memories in the self-memory system," *Psychological Review*, vol. 107, no. 2, pp. 261–288, 2000.
- [2] E. Tulving, "Memory and consciousness," *Canadian Psychology*, vol. 26, no. 1, pp. 1–12, 1985.
- [3] E. Tulving, "Episodic memory and autoecesis: uniquely human?" in *The Missing Link in Cognition*, H. S. Terrace and J. Metcalfe, Eds., Oxford Scholarship Online, New York, NY, USA, 2005.
- [4] M. D. Kopelman, B. A. Wilson, and A. D. Baddeley, "The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients," *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, vol. 11, no. 5, pp. 724–744, 1989.
- [5] M. A. Conway, "Sensory-perceptual episodic memory and its context: autobiographical memory," *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 356, no. 1413, pp. 1375–1384, 2001.
- [6] M. A. Conway, "Memory and the self," *Journal of Memory and Language*, vol. 53, no. 4, pp. 594–628, 2005.
- [7] D. C. Rubin, R. W. Schrauf, and D. L. Greenberg, "Belief and recollection of autobiographical memories," *Memory & Cognition*, vol. 31, no. 6, pp. 887–901, 2003.
- [8] P. Piolino, B. Desgranges, K. Benali, and F. Eustache, "Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing," *Memory*, vol. 10, no. 4, pp. 239–257, 2002.
- [9] P. L. St. Jacques and B. Levine, "Ageing and autobiographical memory for emotional and neutral events," *Memory*, vol. 15, no. 2, pp. 129–144, 2007.
- [10] B. Levine, E. Svoboda, J. F. Hay, G. Winocur, and M. Moscovitch, "Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval," *Psychology and Aging*, vol. 17, no. 4, pp. 677–689, 2002.
- [11] J. M. G. Williams, T. Barnhofer, C. Crane et al., "Autobiographical memory specificity and emotional disorder," *Psychological Bulletin*, vol. 133, no. 1, pp. 122–148, 2007.
- [12] D. R. Addis, D. C. Sacchetti, B. A. Ally, A. E. Budson, and D. L. Schacter, "Episodic simulation of future events is impaired in mild Alzheimer's disease," *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 12, pp. 2660–2671, 2009.
- [13] P. Piolino, B. Desgranges, S. Belliard et al., "Autobiographical memory and autoecetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases," *Brain*, vol. 126, no. 10, pp. 2203–2219, 2003.
- [14] P. Martinelli, A. Anssens, M. Sperduti, and P. Piolino, "The influence of normal aging and Alzheimer's disease in autobiographical memory highly related to the self," *Neuropsychologia*, vol. 27, no. 1, pp. 69–78, 2013.
- [15] P. Martinelli, M. Sperduti, and P. Piolino, "Neural substrates of the self-memory system: new insights from a meta-analysis," *Human Brain Mapping*, vol. 34, no. 7, pp. 1515–1529, 2013.
- [16] A. C. Holland, D. R. Addis, and E. A. Kensinger, "The neural correlates of specific versus general autobiographical memory construction and elaboration," *Neuropsychologia*, vol. 49, no. 12, pp. 3164–3177, 2011.
- [17] M. St-Laurent, M. Moscovitch, B. Levine, and M. P. McAndrews, "Determinants of autobiographical memory in patients with unilateral temporal lobe epilepsy or excisions," *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 11, pp. 2211–2221, 2009.
- [18] D. L. Greenberg and M. Verfaellie, "Interdependence of episodic and semantic memory: evidence from neuropsychology," *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 16, no. 5, pp. 748–753, 2010.
- [19] M. Irish and O. Pigué, "The pivotal role of semantic memory in remembering the past and imagining the future," *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2013.
- [20] L. Renoult, P. S. R. Davidson, D. J. Palombo, M. Moscovitch, and B. Levine, "Personal semantics: at the crossroads of semantic and episodic memory," *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 16, no. 11, pp. 550–558, 2012.
- [21] R. Westmacott, S. E. Black, M. Freedman, and M. Moscovitch, "The contribution of autobiographical significance to semantic memory: evidence from Alzheimer's disease, semantic dementia, and amnesia," *Neuropsychologia*, vol. 42, no. 1, pp. 25–48, 2004.
- [22] E. Svoboda, M. C. McKinnon, and B. Levine, "The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis," *Neuropsychologia*, vol. 44, no. 12, pp. 2189–2208, 2006.
- [23] R. S. Rosenbaum, S. Köhler, D. L. Schacter et al., "The case of K.C.: contributions of a memory-impaired person to memory theory," *Neuropsychologia*, vol. 43, no. 7, pp. 989–1021, 2005.
- [24] I. V. Viskontas, M. P. McAndrews, and M. Moscovitch, "Remote episodic memory deficits in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions," *The Journal of Neuroscience*, vol. 20, no. 15, pp. 5853–5857, 2000.
- [25] M. D. Kopelman and N. Kapur, "The loss of episodic memories in retrograde amnesia: single-case and group studies," *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 356, no. 1413, pp. 1409–1421, 2001.
- [26] K. S. Graham and J. R. Hodges, "Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease," *Neuropsychologia*, vol. 11, no. 1, pp. 77–89, 1997.
- [27] A. Ivanoiu, J. M. Cooper, M. F. Shanks, and A. Venneri, "Retrieval of episodic and semantic autobiographical memories in early Alzheimer's disease and semantic dementia," *Cortex*, vol. 40, no. 1, pp. 173–175, 2004.
- [28] M. Irish, M. Hornberger, S. Lah et al., "Profiles of recent autobiographical memory retrieval in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease," *Neuropsychologia*, vol. 49, no. 9, pp. 2694–2702, 2011.

- [29] U. Seidl, U. Lueken, P. A. Thomann, J. Geider, and J. Schröder, "Autobiographical memory deficits in Alzheimer's disease," *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 27, no. 3, pp. 567–574, 2011.
- [30] D. R. Addis and L. J. Tippett, "Memory of myself: autobiographical memory and identity in Alzheimer's disease," *Memory*, vol. 12, no. 1, pp. 56–74, 2004.
- [31] T. Leyhe, S. Müller, M. Milian, G. W. Eschweiler, and R. Saur, "Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease," *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 12, pp. 2464–2469, 2009.
- [32] J. D. W. Greene, J. R. Hodges, and A. D. Baddeley, "Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type," *Neuropsychologia*, vol. 33, no. 12, pp. 1647–1670, 1995.
- [33] A. Moses, V. Culpin, C. Lowe, and C. McWilliam, "Overgenerality of autobiographical memory in Alzheimer's disease," *British Journal of Clinical Psychology*, vol. 43, no. 4, pp. 377–386, 2004.
- [34] M. Irish, B. A. Lawlor, S. M. O'Mara, and R. F. Coen, "Impaired capacity for auto-nostalgia during autobiographical event recall in mild Alzheimer's disease," *Cortex*, vol. 47, no. 2, pp. 236–249, 2011.
- [35] M. Irish, B. A. Lawlor, S. M. O'Mara, and R. F. Coen, "Exploring the recollective experience during autobiographical memory retrieval in amnesic mild cognitive impairment," *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 16, no. 3, pp. 546–555, 2010.
- [36] M. Donix, C. Brons, L. Jurjanz, K. Poettrich, P. Winiecki, and V. A. Holthoff, "Overgenerality of autobiographical memory in people with amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease," *Archives of Clinical Neuropsychology*, vol. 25, no. 1, pp. 22–27, 2010.
- [37] G. Sartori, B. E. Snitz, L. Sorcinelli, and I. Daum, "Remote memory in advanced Alzheimer's disease," *Archives of Clinical Neuropsychology*, vol. 19, no. 6, pp. 779–789, 2004.
- [38] H. Braak and E. Braak, "Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes," *Acta Neuropathologica*, vol. 82, no. 4, pp. 239–259, 1991.
- [39] A. Gilboa, J. Ramirez, S. Köhler, R. Westmacott, S. E. Black, and M. Moscovitch, "Retrieval of autobiographical memory in Alzheimer's disease: relation to volumes of medial temporal lobe and other structures," *Hippocampus*, vol. 15, no. 4, pp. 535–550, 2005.
- [40] N. Philippi, V. Noblet, A. Botzung et al., "MRI-based volumetry correlates of autobiographical memory in Alzheimer's disease," *PLoS ONE*, vol. 7, no. 10, Article ID e46200, 2012.
- [41] L. Nadel and M. Moscovitch, "Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex," *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 7, no. 2, pp. 217–227, 1997.
- [42] L. Nadel, A. Samsonovich, L. Ryan, and M. Moscovitch, "Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results," *Hippocampus*, vol. 10, no. 4, pp. 352–368, 2000.
- [43] L. R. Squire and S. Zola-Morgan, "The medial temporal lobe memory system," *Science*, vol. 253, no. 5026, pp. 1380–1386, 1991.
- [44] G. Winocur, M. Moscovitch, and B. Bontempi, "Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions," *Neuropsychologia*, vol. 48, no. 8, pp. 2339–2356, 2010.
- [45] G. Winocur and M. Moscovitch, "Memory transformation and systems consolidation," *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 17, no. 5, pp. 766–780, 2011.
- [46] R. Cabeza and P. St Jacques, "Functional neuroimaging of autobiographical memory," *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 11, no. 5, pp. 219–227, 2007.
- [47] E. A. Maguire and C. D. Frith, "Aging affects the engagement of the hippocampus during autobiographical memory retrieval," *Brain*, vol. 126, no. 7, pp. 1511–1523, 2003.
- [48] E. A. Maguire and C. J. Mummery, "Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography," *Hippocampus*, vol. 9, no. 1, pp. 54–61, 1999.
- [49] D. R. Addis, A. R. McIntosh, M. Moscovitch, A. P. Crawley, and M. P. McAndrews, "Characterizing spatial and temporal features of autobiographical memory retrieval networks: a partial least squares approach," *NeuroImage*, vol. 23, no. 4, pp. 1460–1471, 2004.
- [50] B. Levine, G. R. Turner, D. Tisserand, S. J. Hevenor, S. J. Graham, and A. R. McIntosh, "The functional neuroanatomy of episodic and semantic autobiographical remembering: a prospective functional MRI study," *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 16, no. 9, pp. 1633–1646, 2004.
- [51] J. H. Ford, D. R. Addis, and K. S. Giovanello, "Differential neural activity during search of specific and general autobiographical memories elicited by musical cues," *Neuropsychologia*, vol. 49, no. 9, pp. 2514–2526, 2011.
- [52] G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, and E. M. Stadlan, "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*, vol. 34, no. 7, pp. 939–944, 1984.
- [53] B. Dubois, H. H. Feldman, C. Jacova et al., "Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria," *The Lancet Neurology*, vol. 6, no. 8, pp. 734–746, 2007.
- [54] G. M. McKhann, D. S. Knopman, H. Chertkow et al., "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease," *Alzheimer's & Dementia*, vol. 7, no. 3, pp. 263–269, 2011.
- [55] M. S. Albert, S. T. DeKosky, D. Dickson et al., "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 and Dementia*, vol. 7, no. 3, pp. 270–279, 2011.
- [56] E. Grober, H. Buschke, H. Crystal, S. Bang, and R. Dresner, "Screening for dementia by memory testing," *Neurology*, vol. 38, no. 6, pp. 900–903, 1988.
- [57] F. Barkhof, T. M. Polvikoski, E. C. W. van Straaten et al., "The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old," *Neurology*, vol. 69, no. 15, pp. 1521–1527, 2007.
- [58] J. I. Sheikh and J. A. Yesavage, "Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version," *Clinical Gerontologist*, vol. 5, no. 1-2, pp. 165–173, 1986.
- [59] C. P. Hughes, L. Berg, W. L. Danziger, L. A. Coben, and R. L. Martin, "A new clinical scale for the staging of dementia," *The British Journal of Psychiatry*, vol. 140, no. 6, pp. 566–572, 1982.

- [60] D. Wechsler, *Échelle Clinique de Mémoire de Wechsler—Révisée*, Centre de Psychologie Appliquée, Paris, France, 1991.
- [61] L. Manning, “Focal retrograde amnesia documented with matching anterograde and retrograde procedures,” *Neuropsychologia*, vol. 40, no. 1, pp. 28–38, 2002.
- [62] F. Ségonne, A. M. Dale, E. Busa et al., “A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI,” *NeuroImage*, vol. 22, no. 3, pp. 1060–1075, 2004.
- [63] B. B. Avants, C. L. Epstein, M. Grossman, and J. C. Gee, “Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain,” *Medical Image Analysis*, vol. 12, no. 1, pp. 26–41, 2008.
- [64] S. K. Warfield, K. H. Zou, and W. M. Wells, “Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE): an algorithm for the validation of image segmentation,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 23, no. 7, pp. 903–921, 2004.
- [65] B. Fischl, D. H. Salat, E. Busa et al., “Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain,” *Neuron*, vol. 33, no. 3, pp. 341–355, 2002.
- [66] M. F. Dorrego, L. Sabe, A. G. Cuerva et al., “Remote memory in Alzheimer’s disease,” *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 11, no. 4, pp. 490–497, 1999.
- [67] J. D. W. Greene and J. R. Hodges, “The fractionation of remote memory: evidence from a longitudinal study of dementia of Alzheimer type,” *Brain*, vol. 119, no. 1, pp. 129–142, 1996.
- [68] A. Barnabe, V. Whitehead, R. Pilon, G. Arsenault-Lapierre, and H. Chertkow, “Autobiographical memory in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: a comparison between the Levine and Kopelman interview methodologies,” *Hippocampus*, vol. 22, no. 9, pp. 1809–1825, 2012.
- [69] E. Jefferies and M. A. L. Ralph, “Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison,” *Brain: A Journal of Neurology*, vol. 129, no. 8, pp. 2132–2147, 2006.
- [70] J. R. Binder and R. H. Desai, “The neurobiology of semantic memory,” *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 15, no. 11, pp. 527–536, 2011.
- [71] B. Deweer, S. Lehericy, B. Pillon et al., “Memory disorders in probable Alzheimer’s disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI,” *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 58, no. 5, pp. 590–597, 1995.
- [72] E. Salmon, F. Lekeu, C. Bastin, G. Garraux, and F. Collette, “Functional imaging of cognition in Alzheimer’s disease using positron emission tomography,” *Neuropsychologia*, vol. 46, no. 6, pp. 1613–1623, 2008.
- [73] D. C. Rubin and M. D. Schulkind, “The distribution of autobiographical memories across the lifespan,” *Memory and Cognition*, vol. 25, no. 6, pp. 859–866, 1997.
- [74] J. Perner and T. Ruffman, “Episodic memory and auto-noetic consciousness: developmental evidence and a theory of childhood amnesia,” *Journal of Experimental Child Psychology*, vol. 59, no. 3, pp. 516–548, 1995.
- [75] M. A. Wheeler, D. T. Stuss, and E. Tulving, “Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and auto-noetic consciousness,” *Psychological Bulletin*, vol. 121, no. 3, pp. 331–354, 1997.
- [76] E. A. Maguire and C. D. Frith, “Lateral asymmetry in the hippocampal response to the remoteness of autobiographical memories,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 23, no. 12, pp. 5302–5307, 2003.
- [77] L. Ryan, L. Nadel, K. Keil et al., “Hippocampal complex and retrieval of recent and very remote autobiographical memories: evidence from functional magnetic resonance imaging in neurologically intact people,” *Hippocampus*, vol. 11, no. 6, pp. 707–714, 2001.
- [78] A. Viard, P. Piolino, B. Desgranges et al., “Hippocampal activation for autobiographical memories over the entire lifetime in healthy aged subjects: an fMRI study,” *Cerebral Cortex*, vol. 17, no. 10, pp. 2453–2467, 2007.
- [79] M. Irish, M. Hornberger, S. El Wahsh et al., “Grey and white matter correlates of recent and remote autobiographical memory retrieval—insights from the dementias,” *PLoS ONE*, vol. 9, no. 11, Article ID e113081, 2014.

### I.3. Hippocampe gauche et voyage mental dans le temps : support de la chronesthésie ?

#### *(Synopsis)*

Dans cette troisième étude, nous avons voulu confirmer que les souvenirs autobiographiques dépendaient des hippocampes quelle que soit leur ancienneté en utilisant une méthode complémentaire sur le groupe de patients seuls. De plus, nous avons choisi d'utiliser une méthode d'analyse de forme afin de pouvoir examiner les sous-régions hippocampiques impliquées en fonction de l'ancienneté des souvenirs, avec l'hypothèse que l'hippocampe gauche intégrerait un codage de l'information temporelle.

Sur la base des résultats obtenus avec le TCM chez les 15 patients de l'étude I.1. (Philippi et al., 2012), nous avons analysé les corrélats hippocampiques des scores par période de vie à l'aide d'une analyse de forme des hippocampes. Nos résultats confirment que les hippocampes sont impliqués pour toutes les périodes de vie (Gilboa et al., 2005 ; Thomann et al., 2012) en accord avec la théorie des traces multiples (Nadel & Moscovitch, 1997) et de la transformation (Winocur et al., 2010). De plus, sur la base d'une analyse visuelle qualitative, nos résultats suggèrent l'existence d'un gradient rostro-caudal dépendant de l'ancienneté des souvenirs au niveau de l'hippocampe gauche. Contrairement à ce qui avait été observé par Thomann et al. (2012) dans une étude similaire mais portant sur un nombre nettement plus faible de souvenirs, nos résultats suggèrent que les souvenirs récents sont associés à la partie postérieure de l'hippocampe gauche et les souvenirs les plus anciens aux portions antérieures.

Ces résultats, qui doivent être confirmés par une méthode quantitative, nous amènent à faire l'hypothèse originale d'une potentielle organisation « chronotopique » de l'hippocampe gauche. Au sein des régions temporelles internes, nous nous intéresserons dans la prochaine étude, au complexe amygdalo-hippocampique, en lien avec la composante émotionnelle de la Mab.



## **Hippocampe gauche et voyage mental dans le temps : support de la chronesthésie ?**

**Résumé :** Les hippocampes constituent des structures privilégiées pour supporter le contexte spatio-temporel des souvenirs autobiographiques. Sur la base d'une précédente étude (I.1., Philippi et al., 2012), nous avons voulu confirmer l'implication des hippocampes pour le rappel des souvenirs autobiographiques quelle que soit leur ancienneté. De plus, nous avons voulu tester l'existence d'un éventuel gradient rostro-caudal dépendant de l'ancienneté des souvenirs au niveau de l'hippocampe gauche. Pour ce faire, nous avons étudié par une méthode d'analyse de forme, les corrélats hippocampiques des souvenirs autobiographique en utilisant les scores obtenus au test de Crovitz modifié (TCm) selon cinq périodes de vie chez 15 patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA). Nos résultats confirment l'implication des hippocampes pour le rappel des souvenirs autobiographiques quelle que soit la période de vie concernée et suggère l'existence d'un potentiel gradient rostro-caudal codant l'ancienneté des souvenirs au niveau de l'hippocampe gauche.

### **Introduction**

L'implication de l'hippocampe en mémoire antérograde est largement admise depuis la description de HM par Scoville et Milner (1957). Les études de la mémoire autobiographique (Mab) ont également mis en évidence que l'hippocampe occupait une place centrale dans la récupération des souvenirs autobiographiques (Svoboda et al., 2006) mais son rôle a longtemps été débattu en fonction de l'ancienneté des souvenirs. De plus en plus d'études confortent l'hypothèse selon laquelle la récupération des souvenirs épisodiques reste dépendante des hippocampes quelle que soit l'ancienneté des souvenirs (théorie des traces multiples dans Nadel & Moscovitch, 1997 ; théorie de la transformation dans Winocur et al 2010). La maladie d'Alzheimer (MA) constitue un modèle privilégié pour tester cette hypothèse puisqu'elle se caractérise par un déficit en Mab et par une atrophie hippocampique précoce. Les résultats des études sont controversés, certains auteurs montrant l'absence d'implication des hippocampes pour les périodes anciennes (Eustache et al., 2004 ; voir aussi Bastin et al., 2013 et Tomadesso et al., 2015 chez des patients avec troubles cognitifs légers), alors que d'autres ont mis en évidence l'implication de cette structure pour toutes les périodes d'encodage testées (Gilboa et al., 2005 ; Thomann et al., 2012). Nous avons aussi montré l'existence de corrélations entre Mab et volume hippocampique dans une étude par Voxel-based morphometry (VBM) menée chez 15 patients et 11 sujets sains (Philippi et al., 2012) et confirmé par une méthode de région d'intérêt chez les 15 même patients (Philippi, Botzung, et al., 2015 ; Philippi, Rousseau, et al., 2015). C'était le cas pour toute les périodes de vie à l'exception de l'enfance, dont le déficit est probablement



expliqué plus par le mécanisme d'amnésie infantile (Rubin & Schulkind, 1997) que par l'atrophie hippocampique liée à la MA. Dans l'étude en VBM, nous avons également observé un pattern d'implication rostro-caudal de l'hippocampe gauche variable en fonction de la période d'encodage, avec l'impression que la partie antérieure n'était impliquée que pour la période plus ancienne. Dans les rares études qui se sont intéressées à la question des sous-régions hippocampiques impliquées selon l'ancienneté des souvenirs, la partie antérieure des hippocampes apparaît associée aux souvenirs récents alors que les souvenirs plus anciens recrutent plus globalement cette structure (Bonnici et al., 2012 ; Bonnici et al., 2013 ; Gilboa et al., 2004). Cet aspect était observé à gauche dans l'étude de Gilboa et collaborateurs (2004) et disparaissait quand les auteurs prenaient en compte la vivacité des souvenirs dans leur analyse. Dans les études de Bonnici et collaborateurs (2012 ; 2013), l'ancienneté des souvenirs était limitée à 10 ans et les données des hippocampes droit et gauches ont été regroupées. Or, il nous semble pertinent de prendre en compte l'existence d'une potentielle latéralisation hémisphérique qui existe pour le matériel verbal et visuel (Milner, 1971) et qui a déjà été confirmée pour la cognition temporelle et spatiale chez l'humain (Ekstrom et al., 2011 ; Igloi et al., 2010). Une étude réalisée dans la MA avec une méthode d'analyse de forme a également montré que les souvenirs récents étaient associés à la partie antérieure des hippocampes et les souvenirs anciens associés en plus à la partie postérieure de l'hippocampe gauche. Les conclusions de cette étude nous semblent cependant limitées par la prise en compte d'un faible nombre de souvenirs par période. Dans cette étude complémentaire, au moyen d'une analyse de forme : (i) nous avons voulu confirmer la dépendance de la Mab aux hippocampes quelle que soit l'ancienneté des souvenirs et (ii) nous avons testé l'hypothèse d'un potentiel gradient rostro-caudal lié à l'ancienneté des souvenirs au niveau de l'hippocampe gauche.

## **Méthodologie**

***Participants et évaluation de la Mab*** : Quinze patients atteints de MA prodromale à légère (Dubois et al., 2007 ; McKhann et al., 2011 ; Albert et al., 2011) ont été inclus. La Mab a été évaluée selon cinq périodes de vie (P1 : 0 – 9 ans ; P2 : 10 - 29 ans ; P3 : 30 – 59 ans ; P4 : 60 – [âge - 1] ; P5 : dernière année) à l'aide du test de Crovitz modifié (TCm, Graham and Hodges, 1997). Les 15 des patients ont également passé une IRM T13D. Pour plus de détails sur la méthodologie, nous renvoyons le lecteur à la précédente étude (I.1. Philippi et al., 2012).

***Neuroimagerie*** : Pour l'analyse de forme, une pré-segmentation automatique a été faite avec le logiciel FreeSurfer (Martinos Center for Biomedical Imaging, Harvard-MIT, Boston USA ; Fischl et al., 2002) et complétée par une correction manuelle réalisée par une neurologue (NP). Les formes des hippocampes

ont été alignées et placées dans un espace commun.

Pour analyser les surfaces hippocampiques, des particules ont été placées sur la surface, puis la position de ces particules ont été estimée pour optimiser l'appariement de ces particules entre les individus. Cette procédure d'alignement des particules entre les individus a été effectuée avec le logiciel ShapeWorks.

Dans cette étude 512 points ont été sélectionnés pour échantillonner chaque forme hippocampique. La méthode est détaillée plus amplement dans l'étude de Cates et al., (2008).

Pour les analyses statistiques, le modèle statistique sélectionné est un modèle linéaire général multivarié (MLGM, Taylor and Worsley, 2008), qui généralise le modèle linéaire général univarié en incluant des données vectorielles et des variables explicatives. La surface de point correspond à la donnée variable  $P$ . Considérons le MLGM ainsi :

$$P_{n \times 3} = X_{n \times p} B_{p \times 3} + Z_{n \times r} G_{r \times 3} + U_{n \times 3} \Sigma_{3 \times 3},$$

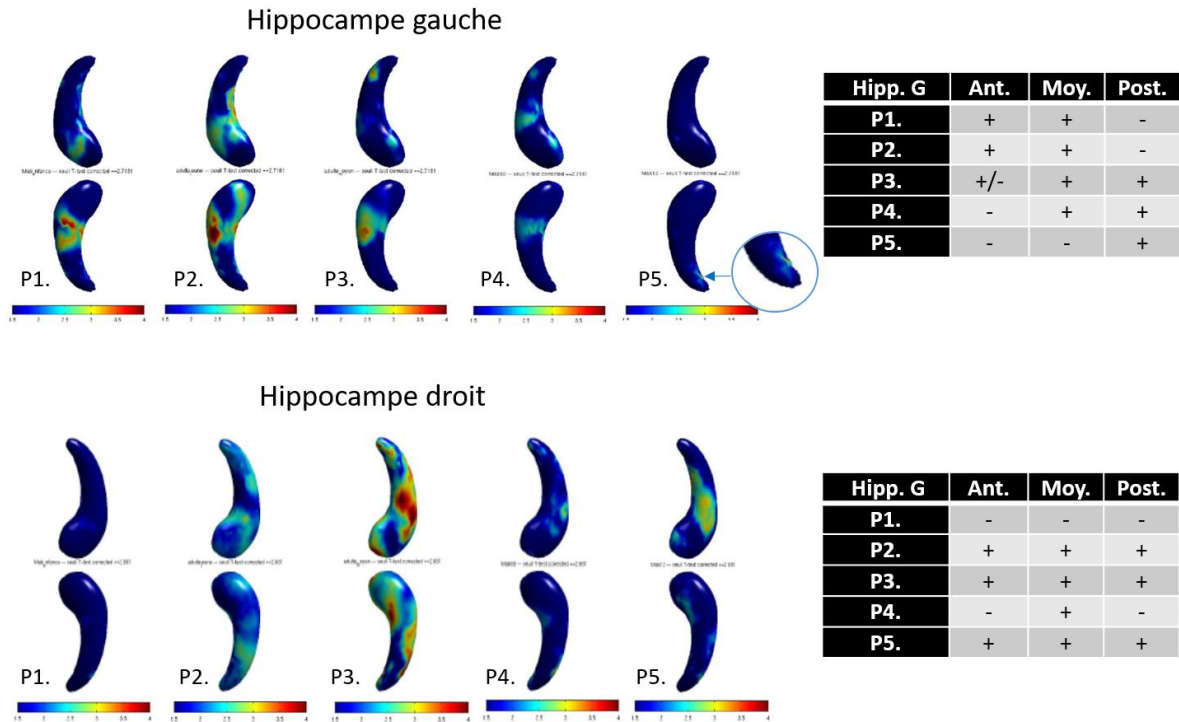
où  $P = (p^1, p^2, \dots, p^n)$  est le vecteur de distance des points,  $X$  est la matrice de variables explicative corrigée (scores de Mab), et  $B$  la matrice de coefficients inconnus. Les covariables de nuisance considérées sont l'âge et la forme moyenne. Elles sont incluses dans la matrice  $Z$ . Les coefficients dans la matrice  $G$  sont à estimer. Les composants de la matrice aléatoire gaussienne  $U$  sont de moyenne nulle et de variance unitaire.  $\Sigma$  rend compte de la variabilité des coordonnées. Finalement, c'est l'hypothèse nulle qui a été testée :  $H_0: B=0$ .

L'ensemble de ces estimations a été réalisé avec le pack SurfStat Matlab (<http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat/#references>). Une description détaillée de l'estimation, mathématique et technique, est disponible dans Chung et al. (2010). Nous avons appliqué un seuil de  $p < 0,05$  sans correction, en incluant la forme moyenne et l'âge comme covariables de nuisance.

Pour la visualisation des résultats, les ensembles de points ont été convertis en un maillage composé de facettes et de sommets, grâce à un algorithme appelé alpha-shape. (<http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/authors/27012>).

## Résultats

Les résultats sont résumés dans la Figure 1. L'hippocampe gauche est corrélé quelle que soit la période de vie considérée. De plus, en faisant une lecture qualitative des résultats, les sous-régions sont impliquées différemment en fonction de l'ancienneté des souvenirs. L'hippocampe antérieur et moyen semble préférentiellement impliqué pour les périodes de vies plus anciennes (P1 et P2), l'hippocampe moyen et postérieur pour les périodes intermédiaires (P3 et P4) et l'hippocampe postérieur isolément pour la période de vie récente (P5).



**Figure 1** : Résultats de corrélations obtenues par la méthode d’analyse de forme entre les surfaces hippocampiques gauche (en haut) et droite (en bas) et les scores de Mab obtenus au TCm indépendamment pour les cinq périodes de vie allant de l’enfance (P1) à l’année précédant l’évaluation (P5)

## Discussion

Nous avons confirmé par une méthode complémentaire que l’hippocampe était impliqué quelle que soit l’ancienneté des souvenirs. De plus, nos résultats suggèrent qu’il existe au niveau de l’hippocampe gauche un gradient rostro-caudal dépendant de l’ancienneté des souvenirs.

Le fait que l’hippocampe soit impliqué dans le rappel des souvenirs autobiographiques quelle que soit leur ancienneté supporte la théorie des traces multiples (Nadel & Moscovitch, 1997) ou la théorie de la transformation (Winocur et al., 2010). Nos résultats viennent conforter ceux de nombreuses études pratiquées en IRMf chez des sujets sains (Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Conway et al., 1999 ; Gilboa et al., 2004 ; Graham et al., 2003 ; Maguire & Frith, 2003a ; Maguire et al., 2001 ; Rekkas & Constable, 2005 ; Ryan et al., 2001 ; Steinworth et al., 2006 ; Svoboda & Levine, 2009 ; Viard et al., 2010 ; Viard et al., 2007) et dans la MA en imagerie corrélacionnelle (Gilboa et al., 2005 ; Thomann et al., 2012). Sachant que ces structures sont typiquement impliquées dans la mémoire « contextualisée » et dans la navigation spatiale et la perception du temps (Eichenbaum, 2014), elles constituent des candidats privilégiés pour associer le contexte spatio-temporel des souvenirs et plus particulièrement la

« chronesthésie » qui est centrale au voyage mental dans le temps (Tulving, 1985). Sachant qu'il existe une latéralisation hémisphérique des informations visuo-spatiales et verbales (Milner, 1971 ; Philippi et al., 2016), le contexte visuo-spatial des souvenirs étant associé à l'hippocampe droit (Viard et al., 2007) comme la navigation spatiale (Ekstrom et al., 2003 ; Maguire et al., 1998), il nous a semblé logique que le contexte temporel des souvenirs puisse être supporté par l'hippocampe gauche. C'est d'ailleurs l'hippocampe gauche qui est recruté par des tâches de navigation spatiale quand une stratégie de séquentiation temporelle est utilisée (Igloi et al., 2010 ; Ekstrom et al., 2011) par opposition à la navigation allocentrée (voir aussi Kumaran & Maguire, 2006 ; Lehn et al., 2009). En outre, l'expérimentation animale et humaine montrée l'existence de gradients antéro-postérieurs hippocampiques, pouvant notamment dépendre de l'échelle des représentations (Poppenk et al., 2013 ; Strange et al., 2014). En accord avec la tendance notée dans notre précédente étude VBM (I.1., Philippi et al., 2012), ces résultats de la présente étude semblent indiquer l'existence d'un gradient rostro-caudal « chronotopique » au niveau de l'hippocampe gauche avec une implication d'autant plus antérieure que les souvenirs sont anciens. Cette observation concorderait avec les prédictions du modèle de Moser & Moser (1998), selon lequel les informations nouvelles seraient encodées par la partie caudale des hippocampes (voir aussi (Fernandez et al., 1998 ; Greicius et al., 2003 ; Schacter & Wagner, 1999 ; Stern et al., 1996), mais s'oppose au modèle HIPER (Lepage et al., 1998). Nos résultats sont également en contradiction avec les observations de Gilboa et collaborateurs (2004) et Bonnici et collaborateurs (2012 ; 2013) obtenues chez des sujets sains et de Thomann et collaborateurs (2012) qui ont utilisé une méthodologie similaire à la nôtre chez des patients atteints de MA et de troubles cognitifs légers. Il faut cependant souligner que dans cette étude le nombre de souvenirs par période était faible ( $n = 2$ ) alors que la force de nos résultats réside dans le fait qu'ils sont basés sur un nombre élevé de souvenirs. Ces résultats devront néanmoins être confirmés par une comparaison statistique des différentes sous-régions hippocampiques.

En conclusion, nos résultats confirment l'implication des structures hippocampiques pour la récupération des souvenirs épisodiques quelle que soit l'ancienneté des souvenirs en accord avec les théories des traces multiples et de la transformation. De plus, nous suggérons, avec prudence dans la mesure où nos résultats n'ont pas encore été confirmés avec une méthode quantitative, qu'il pourrait exister une organisation rostro-caudale « chronotopique » au niveau de l'hippocampe gauche.

**Références :** *Pour cette étude qui n'a pas été soumise pour publication, le lecteur est renvoyé aux références générales du manuscrit*



#### I.4. Déficit spécifique de la composante émotionnelle lié à l'atteinte amygdalo-hippocampique droite (*Synopsis*).

Dans cette troisième étude, nous nous sommes intéressés à l'influence des émotions sur la Mab dans la MA par rapport au vieillissement normal. Les résultats comportementaux de 18 patients atteints de MA prodromale à légère ont été comparés à ceux de 18 sujets sains appariés en âge et en niveau socio-culturel. En plus du score global (nombre de souvenirs \* score de spécificité), nous avons analysé quantitativement le taux de souvenirs produits et qualitativement, le niveau de spécificité en fonction de la présence ou non d'une émotion associée aux souvenirs obtenus à l'aide du TCm modifié. Pour 15 patients, une analyse complémentaire de volumétrie a été réalisée, en prenant les hippocampes et amygdales comme région d'intérêt.

Les résultats ont mis en évidence une altération de la mémoire émotionnelle chez les patients liée au fait qu'ils évoquent moins de souvenirs émotionnels que les sujets sains. Ce déficit était étendu dans le temps et marqué par l'effacement du pic de réminiscence. Il s'agit donc d'un mécanisme impliquant le stockage et/ou de récupération de la mémoire émotionnelle et non pas seulement d'un déficit d'exacerbation émotionnelle de la mémoire antérograde, qui n'aurait concerné que les souvenirs formés après le début de la maladie (Hamann et al., 2000 ; Abrisqueta-Gomez et al., 2002 ; Kensinger et al., 2002 ; 2004 ; Kazui et al., 2003). Comme pour la mémoire antérograde (Ikeda et al., 1998 ; Mori et al., 1999), ce déficit en mémoire émotionnelle semble être lié à l'atrophie des hippocampes et de l'amygdale droite.

En revanche, en prenant en compte le niveau de détails des souvenirs, la catégorie émotionnelle apparaissait relativement préservée chez les patients, par comparaison à la catégorie neutre et aux résultats obtenus chez les sujets contrôles. En d'autres termes, il persiste un effet d'exacerbation émotionnelle de la mémoire sur la spécificité des souvenirs chez les patients comme chez les sujets sains âgés (Comblain et al., 2005 ; St-Jacques & Levine, 2007). Ce phénomène survient probablement au moment de la formation des souvenirs, bien avant le début de la maladie, et pourrait entraîner un renforcement des traces mnésiques, lesquelles pourraient persister au niveau de régions cérébrales préservées aux stades débutants de la maladie, indépendamment de l'atteinte amygdalienne.

Notre étude est la première à mettre en évidence un déficit de la composante émotionnelle en mémoire rétrograde chez les patients atteints de MA. Ceci s'explique par le fait que les patients évoquent moins de souvenirs émotionnels, directement en lien avec l'atteinte de l'amygdale droite. Soulignons que l'étude est limitée par l'absence de mesure quantitative des caractéristiques émotionnelles (valence, intensité) et des détails des souvenirs, ni analyse fine de l'état de conscience associé au souvenir (paradigme R/K, perspective acteur/observateur). Cela pourra être le cas dans un

étude ultérieure en utilisant une méthode d'évaluation de la Mab plus précise (i.e. Al, Levine et al., 2002).

La relative préservation de certains souvenirs chargés émotionnellement constitue probablement un moyen par lequel les patients arrivent à conserver certains souvenirs de façon relativement spécifique. Parmi ces souvenirs, se trouvent vraisemblablement chez les patients des souvenirs marquants ayant une importance personnelle et identitaire : les SDMs. Le phénomène d'exacerbation de la trace mnésique par les émotions lors de la formation de ces souvenirs, ainsi que la sémantisation des souvenirs liée à l'âge et majorée par la maladie, apparaissent donc comme des mécanismes privilégiés pour véhiculer un sentiment de continuité chez ces patients. Nous allons, dans la deuxième partie de ce travail, nous intéresser plus particulièrement à cette catégorie de souvenirs marquants pour soi (SDMs) et aux relations entretenues avec les autres composantes du Self.

# Impaired emotional autobiographical memory associated with right amygdalar-hippocampal atrophy in Alzheimer's disease patients

Nathalie Philippi<sup>1,2,3\*</sup>, Anne Botzung<sup>2</sup>, Vincent Noblet<sup>3</sup>, François Rousseau<sup>3†</sup>, Olivier Després<sup>4</sup>, Benjamin Cretin<sup>1,3</sup>, Stéphane Kremer<sup>5</sup>, Frédéric Blanc<sup>1,3</sup> and Liliann Manning<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CMRR, Service of Neurology, Neuropsychology Unit, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France, <sup>2</sup> Cognitive Neuropsychology and Pathophysiology of Schizophrenia (U1114), University of Strasbourg and INSERM, Strasbourg, France, <sup>3</sup> ICube Laboratory (UMR 7357), University of Strasbourg and CNRS, Strasbourg, France, <sup>4</sup> Cognitive and Adaptive Neurosciences Laboratory (UMR 7364), University of Strasbourg and CNRS, Strasbourg, France, <sup>5</sup> Service of Radiology, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France

## OPEN ACCESS

### Edited by:

P. Hemachandra Reddy,  
Texas Tech University, USA

### Reviewed by:

José M. Delgado-García,  
University Pablo de Olavide,  
Seville, Spain  
Stefano Delli Pizzi,  
University "G. d'Annunzio"  
of Chieti-Pescara, Italy

### \*Correspondence:

Nathalie Philippi, CMRR, Service  
of Neurology, Neuropsychology Unit,  
University Hospital of Strasbourg, 1,  
Avenue Molière, 67098  
Strasbourg, France  
Tel: 33 (0)3 88 12 86 38  
Fax: 33 (0)3 88 12 86 46  
nathalie.philippi@chru-strasbourg.fr

### † Present address:

François Rousseau,  
Institut Mines-Télécom, Telecom  
Bretagne, INSERM, UMR 1101,  
Brest, France

**Received:** 02 December 2014

**Accepted:** 20 February 2015

**Published:** 16 March 2015

### Citation:

Philippi N, Botzung A, Noblet V,  
Rousseau F, Després O, Cretin B,  
Kremer S, Blanc F and Manning L  
(2015) Impaired emotional  
autobiographical memory associated  
with right amygdalar-hippocampal  
atrophy in Alzheimer's  
disease patients.  
*Front. Aging Neurosci.* 7:21.  
doi: 10.3389/fnagi.2015.00021

We studied the influence of emotions on autobiographical memory (AbM) in patients with Alzheimer's disease (AD), characteristically triggering atrophy in the hippocampus and the amygdala, two crucial structures sustaining memory and emotional processing. Our first aim was to analyze the influence of emotion on AbM in AD patients, on both the proportion and the specificity of emotional memories. Additionally, we sought to determine the relationship of emotional AbM to amygdalar-hippocampal volumes. Eighteen prodromal to mild AD patients and 18 age-matched healthy controls were included. We obtained 30 autobiographical memories per participant using the modified Crovitz test (MCT). Analyses were performed on global scores, rates and specificity scores of the emotional vs. neutral categories of memories. Amygdalar-hippocampal volumes were extracted from 3D T1-weighted MRI scans and tested for correlations with behavioral data. Overall, AD patients displayed a deficit in emotional AbMs as they elicited less emotional memories than the controls, however, the specificity of those memories was preserved. The deficit likely implied retrieval or storage as it was extended in time and without reminiscence bump effect. Global scores and rates of emotional memories, but not the specificity scores, were correlated to right amygdalar and hippocampal volumes, indicating that atrophy in these structures has a central role in the deficit observed. Conversely, emotional memories were more specific than neutral memories in both groups, reflecting an enhancement effect of emotion that could be supported by other brain regions that are spared during the early stages of the disease.

**Keywords:** emotion, autobiographical memory, Alzheimer's disease, amygdala, hippocampus

## Introduction

Emotions have been widely demonstrated to enhance anterograde memory (e.g., Heuer and Reisberg, 1990; Cahill and McGaugh, 1995) and are additionally closely linked to autobiographical memory (AbM), which allows a person to remember the events of their life in the initial



temporo-spatial context and is crucial for building up one's identity (Conway and Pleydell-Pearce, 2000). The existence of an emotional enhancement of memory for personal events has been shown in healthy young (see Holland and Kensinger, 2010, for a review) and older subjects (Comblain et al., 2005; Schaefer and Philippi, 2005; St Jacques and Levine, 2007).

While a series of studies in Alzheimer's disease (AD) patients found a preserved effect of emotional enhancement in anterograde memory (Kazui et al., 2000; Moayeri et al., 2000; Boller et al., 2002; Satler et al., 2007), others indicated either the opposite results (e.g., Hamann et al., 2000; Abrisqueta-Gomez et al., 2002; Kensinger et al., 2002, 2004), or a distinct emotional effect for visual and verbal material (Kazui et al., 2003). In a study examining AD patients' emotional reaction to a shared traumatic event, namely the 1995 Kobe earthquake, Ikeda et al. (1998) showed a reinforcement of memory retention for this intense emotional experience compared with neutral events that occurred during the same period of life. In cases such as those involving anterograde memory, it is difficult to disentangle the phases of memory storage or retrieval vs. memory formation, since all these processes are engaged while the brain is damaged. Conversely, autobiographical memories (AbMs) provide the opportunity to study the influence of emotion on memory retrieval, because this phase is separated from memory formation with a significant time interval. Moreover, memory formation can be considered as being intact for memories that occurred before the onset of a brain lesion. Hence, the study of AbMs is a pertinent method for investigating the influence of emotional states and the consequence of brain lesions on the storage or the retrieval of emotional memories. While AbM has been extensively explored in AD and shown to be deficient, only two studies have mentioned the emotional component of memories, and both concluded that there were no specific effects (Addis et al., 2009; Irish et al., 2011).

While the hippocampus plays a central role in the retrieval of AbMs (review in Svoboda et al., 2006), the enhancement of memory with emotions is also thought to rely on other limbic regions, namely the amygdala. Importantly, the amygdala is involved during the phases of encoding and consolidation (Cahill et al., 1996; Adolphs et al., 1997; Canli et al., 2000; Dolcos et al., 2004; see McGaugh, 2004 for a review), and the phase of retrieval for both laboratory-based stimuli (Dolan et al., 2000; Sharot et al., 2004; Dolcos et al., 2005; Smith et al., 2006) and autobiographical recollections (see Buchanan et al., 2005, 2006; Greenberg et al., 2005; Buchanan, 2007 for a review). The interaction between amygdala and hippocampus was demonstrated in animal experimentation of conditioned learning during encoding, consolidation (Packard and Cahill, 2001) and retrieval phases (e.g., Seidenbecher et al., 2003). Interestingly, such conditioned learning is deficient in AD mice models due to altered long-term potentiation within hippocampal synapses (e.g., Dominguez-del-Toro et al., 2004; Gruart et al., 2008). Despite the fact that the amygdala and other limbic structures related to emotional and memory processing are damaged in the early stages of AD (Hopper and Vogel, 1976; Braak and Braak, 1991), little is known about emotional

AbM in these patients and its relationship with limbic structure volume.

The aim of the present study was to analyze the influence of emotion on AbM in AD patients compared with elderly controls, both *quantitatively* (using the proportion of the retrieved emotional memories) and *qualitatively* (in measuring the degree of specificity). We also analyzed the pattern of performance over the lifespan to determine if the potential deficit of emotional memory would be time-extended and related to a storage/retrieval deficit, or restricted to the most recent periods of life and related to a deficit of memory formation. Additionally, we sought to investigate the relationship between a potential deficit in emotional AbM and the degree of atrophy in the hippocampus and amygdala. Given the central role of the amygdala in emotional memory enhancement and since this structure is damaged in the early stages of AD, we predicted that a deficit of emotional AbM would exist in AD patients in comparison to normal elderly participants. We also hypothesized that emotional AbM deficits would be related to the degree of atrophy in the amygdala.

## Materials and Methods

### Participants

Eighteen French AD patients, aged 67–85 years old, were recruited through the Neuropsychology Unit in the Service of Neurology at the University Hospital of Strasbourg. A diagnosis of probable AD was made according to the criteria of the NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984) and to more recent criteria (Dubois et al., 2007; Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011). Nine patients had mild cognitive impairment (MCI) due to AD or prodromal AD, according to the criteria proposed by Albert et al. (2011) and Dubois et al. (2007), which include preserved social functioning and instrumental activities of daily living. All of them evolve into a typical dementia due to AD with amnesic presentation within one or two years during the follow-up. The 9 remaining patients had mild dementia. Each patient disclosed a history of progressive cognitive decline and showed objective impairment of episodic memory with no cueing-related improvement (Free and Cued Selective Reminding Test Grober et al., 1988), either isolated or associated with other cognitive changes such as visuospatial abilities, praxis or language. Evidence of MTL atrophy (Barkhof et al., 2007) was found in all patients on MRI images, visually examined by a senior neurologist (FB). A subset of twelve patients underwent SPECT examination (including six of the prodromal patients), which revealed a pattern of reduced perfusion in the MTL and parietal regions. Eleven patients underwent a cerebrospinal fluid (CSF) biomarker testing (including the 9 prodromal patients). The results were abnormal, showing a combination of low amyloid Aβ<sub>1–42</sub> concentrations (<500 ng/L), increased total tau concentrations (>500 ng/L) and increased phospho-tau concentrations (>60 ng/L). We excluded patients who disclosed a history or symptoms of major depression (Geriatric Depression Scale's score >6, Sheikh and Yesavage, 1986), cerebro-vascular disease, abnormal physical neurological examination, or any

**TABLE 1 | Demographic data for the AD patients and the controls.**

	<b>N</b>	<b>Sex ratio (F/M)</b>	<b>Mean age (SD) in years</b>	<b>Mean education level (SD) in years</b>	<b>Handedness (L/R)</b>
Control group	18	4/14	73.67 (5.37)	13.17 (3.01)	1/17
Patient group	18	4/14	77.17 (6.42)	12.17 (6.68)	1/17
Statistical analysis	-	-	$t_{(34)} = 1.17$ $p = 0.08$	$t_{(34)} = -1.05$ $p = 0.3$	-

F: female; M: male; L: left; R: right; SD: standard deviation.

other condition potentially leading to dementia. All patients taking one or two AD specific drugs (acetylcholine esterase inhibitor or acetylcholine esterase inhibitor and memantine). The 9 patients with prodromal AD had preserved social functioning and instrumental activities of daily living with Clinical Dementia Rating score of 0.5 (CDR; Hughes et al., 1982), while the 9 patients with mild dementia had a CDR score of 1. The patients' mean score on the MMSE was 24.3 (SD 2.8). In addition to the AbM test, the patients' anterograde memory was also assessed using the Verbal Paired Associates (Wechsler, 1991), in which the patients obtained a mean score of 9.0 (SD 4.2). A subset of 15 patients underwent a high resolution MRI scan, within 6 months from neuropsychological testing.

Eighteen healthy elderly subjects matched for gender, age distribution, education level and handedness (see **Table 1**) were also tested. Inclusion criteria comprised a normal neurological examination, and absence of depression (GDS score >6), central neurological disease, cognitive complaint or restriction of daily activities (CDR = 0). The control subjects also underwent both the AbM test and the Verbal Paired Associates test (Wechsler, 1991). They obtained normal scores on this latter test (mean 18.0 and SD 1.7).

All participants provided informed written consent for the study according to the Declaration of Helsinki and the MRI procedure was approved by the local Ethics committee.

### Autobiographical Memory Task

A French version (Manning, 2002) of the modified Crovitz Test (MCT, Graham and Hodges, 1997) was used to assess AbM. Participants were asked to produce detailed and specific recollections in response to 6 specific cues (e.g., letter, train, surprise. . .), each prompted five times in order to elicit memories from five life periods ("0–9 years", "10–29 years", "30–59 years", "60 to current age minus 1 year—referred as "after 60 years"—, and "previous year"; e.g., "Could you recall an event that happened in relation to a train before you turned 9"). Presentation of the words and time periods were randomized and no time-limit was set. A second cue was given for each possible response before considering that a participant had no memory. The participants were encouraged to recall as many details as possible (spatial, temporal, and emotional) and incomplete responses were probed with further questions (e.g., "Tell me more."; "Do you remember where it took place?"). Memories were subsequently scored on a 5-point specificity scale, and were divided into five different categories: 0, absence of response; 1, semantic facts related to the target word; 2, poorly detailed generic or repeated events; 3, detailed generic or repeated events; 4, poorly detailed specific

events; 5, richly detailed specific events. Only memories for events associated with a unique spatial and temporal context were considered as episodic ("specific") and scored 4 or 5 depending on their level of detail, while other memories were considered as "general". Thirty memories per participant were thus prompted for recollection, with a maximum possible score of 150. Half of these memories were scored by two different raters (NP and LM) with no significant inter-rater differences. Independently of the level of details and the episodic/semantic nature of the recollections, for each memory, participants were asked to state whether they were emotional at the time of living the event. For all patients except two, a relative was present during the autobiographical assessment, allowing the examiner to check for accuracy of the memories.

### Hippocampal and Amygdalar Volumetry

A subgroup of 15 patients underwent a high resolution MRI scan within 6 months of neuropsychological testing. High resolution anatomical images were obtained with a General Electric SIGNA HDx MR 3T MRI (Milwaukee, USA) using a Fast Spoiled Gradient Echo sequence (TR = 7.2 ms, TE = 2.3 ms, flip angle = 20°, FOV = 22 cm, matrix = 256 × 256, 176 slices of 1 mm). Hippocampal and amygdalar volumes, as well as the total gray matter volume, were investigated using the subcortical labeling method (Fischl et al., 2002) provided in the freesurfer software.<sup>1</sup> Five steps were followed: an affine registration with Talairach space specifically designed to be insensitive to pathology and to maximize the accuracy of the final segmentation; then, an initial volumetric labeling precedes correcting for intensity variation due to the B1 bias field inhomogeneity. The fourth step consists in performing a high dimensional nonlinear volumetric alignment to the Talairach atlas. Finally, the volume is labeled based on a subject-independent probabilistic atlas that is built from a training set of subjects mapped into the Talairach space whose brains have been labeled by hand.

### Statistical Analysis Behavioral Data

Inter-group comparisons were tested using Student's *t*-test for quantitative demographic characteristics (age distribution and education level). Two different categories of autobiographical memories were defined as "neutral" and "emotional", independently of the level of detail (scored 2 to 5). Reference to "scores" ("emotional score", "neutral score") entails both the number of retrieved memories and their level of detail (up to

<sup>1</sup><http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

30 [maximum number of retrieved memories] \* 5 [specificity-score] = 150 maximum score). To clearly distinguish the effect of emotion on both *quantitative* and *qualitative* aspects of recollection, we also explored the results in terms of (i) the “rate” of memories in each category relative to the total number of retrieved memories (%) and (ii) the memories’ “specificity-score” on the MCT’s 5-point scale as a reflection of the level of episodic details for each category. Additionally, we studied the effect of the periods of life on “emotional scores” compared with “neutral scores”. ANCOVAs were performed to test potential interactions between the groups and the categories of memories for the scores, rates, and specificity scores, including age as a covariate. Moreover, we used ANCOVAs to test potential interactions between the periods and the categories of memories per group for the scores on the MCT, including age as covariate. Finally, we also performed ANCOVAs to test potential interactions between the periods and the groups depending on the category of memories, including age as a covariate. *Post hoc* analyses were performed using Tukey’s test. In order to control for possible violations of the homogeneity of variance associated with analysis of binary data summarized as percentages, an arcsine transformation was performed on the rates of memories and statistical tests were conducted using the transformed data. After transformation of data, normality of the distribution was verified using the Kolmogorov-Smirnov test.

**Volumetric Data**

We tested the existence of partial correlations between amygdalar-hippocampal volumes (left and right hippocampus, left and right amygdala) and behavioral data (emotional as compared with the neutral scores), after exclusion of age effect and total gray matter volume. We choose to introduce total gray matter as nuisance covariate because this allows to take into account both the initial brain volume and the global effect of atrophy due to AD and aging. Thus, the potential correlations obtained with the amygdalar-hippocampal volume would not be the result of the global disease progression (Peelle et al., 2012). Positive correlations were expected between the emotional scores and the volume of the amygdala. Bonferroni correction for multiple analyses was applied using a statistical threshold of  $p = 0.006$  (0.05 divided by the number of categories ( $n = 2$ ) and by the number of brain structures tested ( $n = 4$ )). When positive correlations were obtained, we tested whether they were due to the rate of the elicited memories, to their level of detail,

or both. Additionally, to determine whether the amygdalar-hippocampal structures were involved independently of the retention interval, we analyzed the relationships between the volumes of these structures and the emotional scores for the five life periods. Bonferroni correction was also applied for this additional independent question, using a threshold of  $p = 0.01$  (i.e., 0.05 divided by the number of periods).

**Results**

**Emotional vs. Neutral Memories**

ANCOVAs showed a significant group effect ( $F_{(1,33)} = 32.6; p < 0.001$ ), no significant category effect ( $F_{(1,33)} = 0.14; p = 0.71$ ), and a significant group–category interaction ( $F_{(1,33)} = 10.6; p = 0.002$ ) for the mean scores. Regarding the mean rates (arsine transformation) of retrieved memories, there was no significant group effect ( $F_{(1,33)} = 0.47; p = 0.50$ ), no significant category effect ( $F_{(1,33)} = 0.27; p = 0.61$ ), but a significant group–category interaction ( $F_{(1,33)} = 11.8; p = 0.001$ ). Finally, ANCOVAs showed a significant group effect ( $F_{(1,31)} = 16.7; p < 0.001$ ), but no significant category effect ( $F_{(1,31)} = 0.04; p = 0.83$ ) and no significant group–category interaction ( $F_{(1,31)} = 2.75; p = 0.11$ ) for the mean specificity scores (See **Table 2**).

**Inter-Group Comparisons**

*Post hoc* analyses within the emotional category of memories, showed that the mean scores and the mean rates (arcsine transformation) of retrieved memories were significantly lower for AD patients vs. controls ( $p < 0.001$  and  $p = 0.002$ , respectively), but it was not the case for the mean specificity-scores for emotional memories ( $p = 0.08$ ). With regards to neutral memories, the mean scores were not significantly different between the groups ( $p = 0.99$ ). Indeed, AD patients had higher mean rates of neutral memories than controls ( $p = 0.002$ ) but lower mean specificity-scores for this category ( $p < 0.001$ ).

**Intra-Group Comparisons**

*In the control group*, *post-hoc* analyses showed that the mean scores ( $p < 0.001$ ) and the mean specificity-scores ( $p < 0.001$ ) of the retrieved memories were significantly higher in the emotional category than in the neutral category, but it was not the case for the mean rates (arsine transformation;  $p = 0.19$ ). *In the patient group*, *post-hoc* analyses showed that the mean scores of neutral and emotional memories were similar ( $p = 0.95$ ), with

**TABLE 2 | Comparison of different scores (/150), rates of memories relatively to the total number of memories (%) and specificity-scores (/5-point scale) in the emotional and neutral categories of memories on the MCT between AD patients and controls.**

MCT scores	Category of the memory	AD patients	Controls	Inter-group comparisons
Mean scores (/150)	Emotional	34.9 (SD 28.4)	77.3 (SD 17.0)	<b>p &lt; 0.001**</b>
	Neutral	39.0 (SD 15.6)	41.2 (SD 13.3)	
Mean rates of memories (%)	Emotional	35.1 (SD 23.1)	60.9 (SD 11.6)	<b>p = 0.002*</b>
	Neutral	64.9 (SD 23.1)	39.1 (SD 11.6)	
Mean specificity-scores (/5)	Emotional	3.9 (SD 0.5)	4.3 (SD 0.3)	$p = 0.08$
	Neutral	2.7 (SD 0.6)	3.6 (SD 0.3)	<b>p &lt; 0.001**</b>

SD: standard deviation, bold and \*\*indicate a significant difference with  $p < 0.001$ . Statistical analyses were performed using Tukey’s test.

higher mean rates (arcsine transformation) of neutral memories ( $p = 0.007$ ) but higher mean specificity-scores of emotional memories ( $p < 0.001$ ).

### Effect of Time Period on Emotional vs. Neutral Memories

The mean scores on the MCT, including the summed emotional and neutral scores, are shown in **Figure 1** as a function of the periods of life in both groups.

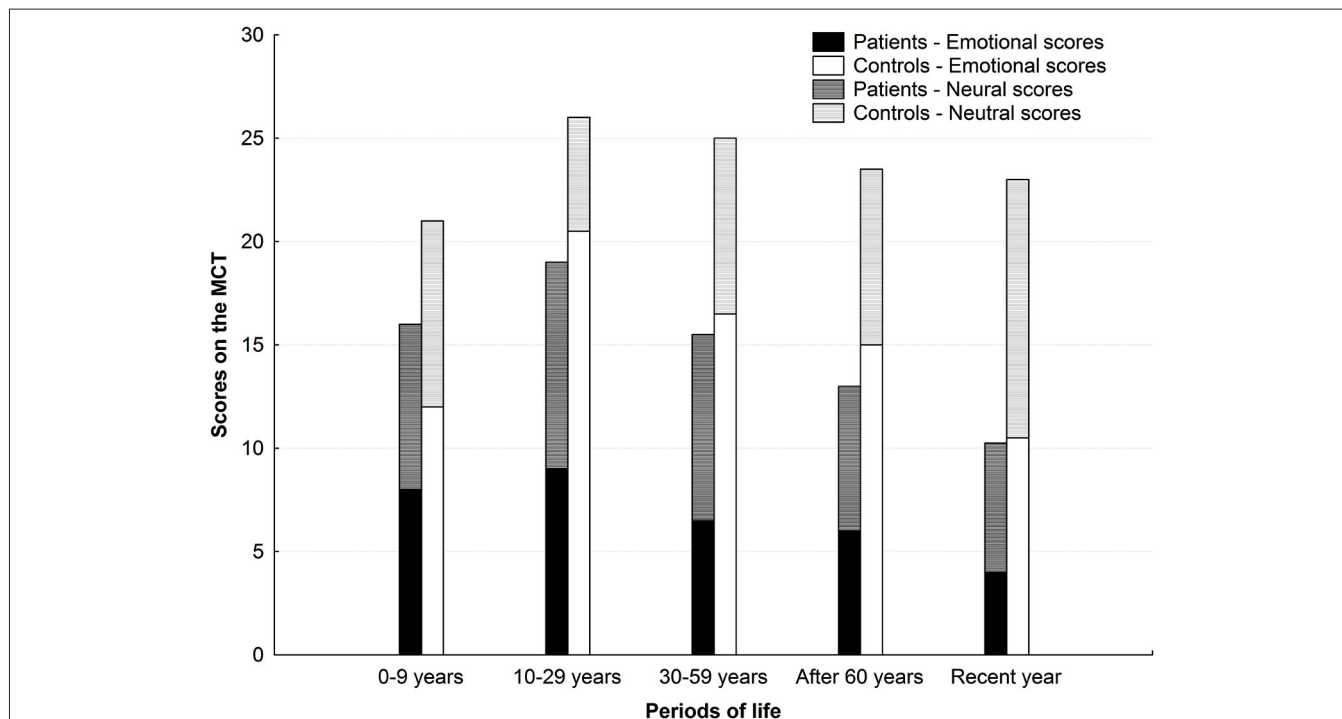
### Period-Category Interaction Depending on the Group

**In the control group**, ANCOVAs showed a significant category effect but no period effect for the mean emotional scores ( $F_{(1,33)} = 49.1; p < 0.001$  and  $F_{(4,132)} = 0.23; p = 0.92$ , respectively). A significant interaction between period and category was shown for this group ( $F_{(4,132)} = 11.3; p < 0.001$ ). *Post hoc* analyses revealed that the healthy control group had higher emotional than neutral scores for the following life periods “10–29 years”, “30–59 years” ( $p < 0.001$  in both cases), and “after 60 years” ( $p = 0.006$ ). Within the emotional category of memories, scores were higher for the “10–29 years” period compared with the “0–9 years” ( $p < 0.001$ ), “after 60 years” periods ( $p = 0.02$ ), and “recent year” ( $p < 0.001$ ). Emotional scores from the “recent year” were also lower than in the “30–59 years” period ( $p = 0.009$ ). Within the neutral category of memories in the control group, no significant differences were shown between the different periods.

**In the patient group**, no significant category effect ( $F_{(1,33)} = 0.30; p = 0.59$ ) and no significant period effect ( $F_{(4,132)} = 0.27; p = 0.90$ ) were shown; in this group, there was no significant interaction between the period and the category ( $F_{(4,132)} = 1.0; p = 0.41$ ).

### Period-Group Interaction Depending on the Category of Memories

In order to be able to compare scores between the two groups, we also performed ANCOVAs to test potential interaction between periods and groups. A significant group effect and period effect was revealed for the mean emotional scores ( $F_{(1,33)} = 22.3; p < 0.001$ ), but no significant period effect ( $F_{(4,132)} = 1.3; p = 0.26$ ); no significant group effect or period effect was found for the mean neutral scores ( $F_{(1,33)} = 0.003; p = 0.96$  and  $F_{(4,132)} = 2.45; p = 0.05$ ); a significant interaction between the period and the group existed both for the emotional and neutral scores ( $F_{(4,132)} = 3.9; p = 0.004; F_{(4,132)} = 3.8; p = 0.005$ , respectively). *Post hoc* analyses revealed that the patients’ mean emotional scores were significantly lower than the controls’ for each period of life ( $p < 0.001$  for the “10–29 years” and “30–59 years” periods,  $p = 0.006$  for the “after 60 years” period, and  $p = 0.03$  for the “recent year”) but the “0–9 years” period ( $p = 0.67$ ). For the mean neutral scores, there was no significant difference between the two groups ( $p = 1.0$  for the “0–9 years” period,  $p = 0.87$  for the “10–29 years” period,  $p = 1.0$  for the “30–59 years” period,  $p = 1.0$



**FIGURE 1 | Mean AbM scores on the MCT for the five periods of life in AD patients (black) and controls (white).** The mean scores entail both the number of retrieved memories (up to 6 per period) and their level of detail (specificity score on a five-point scale),

with a maximum score of 30 per period. The emotional scores and neutral scores are summed and indicated in black and dark gray for the AD patients, and in white and light gray for the controls, respectively.

for the “after 60 years” period, and  $p = 0.95$  for the “recent year”).

### Amygdalar-Hippocampal Volumetry

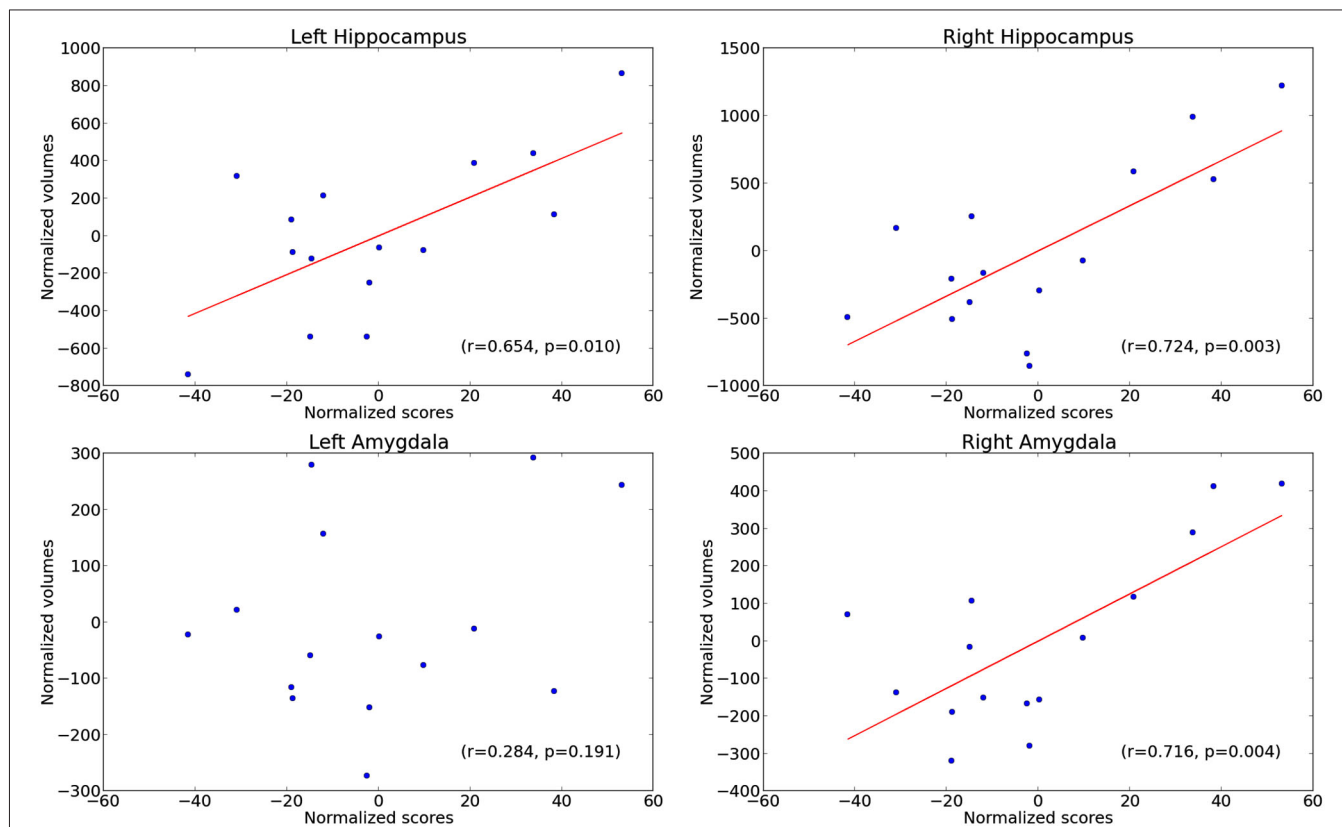
**Figure 2** shows the scatter plots of the data used for the correlation analyses performed in the AD patient group between emotional scores and volumes of the amygdala and the hippocampus.

We found a significant positive correlation between emotional scores on the MCT over the lifespan and the hippocampal volume, bilaterally (right:  $p = 0.003$ ;  $r = 0.72$ ; left:  $p = 0.01$ ;  $r = 0.65$ ), and the volume of the right amygdala ( $p = 0.004$ ;  $r = 0.72$ ) only (left amygdala:  $p = 0.19$ ;  $r = 0.28$ ), whereas no positive correlation were found for neutral scores ( $p = 1$  and  $r < 0$  in every case). The emotional memory correlations remained significant only on the right hemisphere after correction for multiple comparisons using a threshold of  $p = 0.006$ , since four different structures and two different categories of memories were tested.

To determine whether amygdalar-hippocampal structures were associated in relation to the number of memories elicited or their level of detail or both, we ran correlation analyses between the volume of these cerebral structures and the rates of emotional memories, in the one hand, and the specificity scores, on the other. Interestingly, correlations were also obtained for the rates

of emotional memories ( $p = 0.03$  and  $r = 0.54$  for the right hippocampus, and  $p = 0.05$  and  $r = 0.49$  for the right amygdala), but not with the specificity scores of the emotional category ( $p = 0.25$  and  $r = 0.25$  for the right hippocampus,  $p = 1$  and  $r < 0$  for the left hippocampus, and  $p = 0.10$  and  $r = 0.46$  for the right amygdala).

To detect a potential involvement of the amygdalar-hippocampal structures over the lifespan, we carried out correlations independently for each life period. Emotional scores correlated with the right hippocampal volume for all life periods but the first ( $p = 0.02$  and  $r = 0.60$  for the “10–29 years” period,  $p = 0.0003$  and  $r = 0.81$  for the “30–59 years” period,  $p = 0.007$  and  $r = 0.67$  for the “after 60 years” period,  $p = 0.03$  and  $r = 0.54$  for the “previous year”) and with the left hippocampus for the three intermediate periods ( $p = 0.009$  and  $r = 0.66$  for the “10–29 years” period,  $p = 0.008$  and  $r = 0.67$  for the “30–59 years” period,  $p = 0.01$  and  $r = 0.64$  for the “after 60 years” period). Emotional scores were also correlated with the volume of the right amygdala for all life periods but the first ( $p = 0.02$  and  $r = 0.60$  for the “10–29 years” period,  $p = 0.001$  and  $r = 0.76$  for the “30–59 years” period,  $p = 0.01$  and  $r = 0.64$  for the “after 60 years” period,  $p = 0.02$  and  $r = 0.58$  for the “previous year”). Only correlations with a threshold of  $p < \text{or} = 0.01$  remained significant after correction for multiple analyses, considering the five different life periods.



**FIGURE 2 |** Scatter plots of the correlation analyses performed between emotional scores and volumes of the amygdala (lower) and hippocampus (upper panels) on the left (panels on the left) and on the right (panels on the right).

## Discussion

The aim of the present study was to analyze the influence of emotion on AbM in AD patients in comparison with elderly healthy controls, and to study the relationships between deficit in emotional AbM and the degree of hippocampal and amygdalar atrophy. Compared with healthy controls, AD patients showed impaired emotional scores on the MCT, and a lower rate of emotional memories. However, for the emotional memories still accessible for AD patients, the degree of specificity was preserved in comparison with their own neutral memories and the healthy controls' emotional memories. In other words, AD patients had an overall emotional AbM impairment, which could be explained by a *quantitative* deficit, whereas their remaining memories would be *qualitatively* enhanced with emotion. Finally, we have demonstrated positive correlations between the emotional scores and the volumes of the right amygdala and the hippocampus in AD patients, for the global emotional scores and rates of memories, and no correlation for the specificity scores.

### Emotional Autobiographical Memory During Normal Aging

In line with previous studies of AbM during normal aging (Comblain et al., 2005; Schaefer and Philippot, 2005; St Jacques and Levine, 2007; see Holland and Kensinger, 2010, for a review), we found an enhancement effect of emotion on AbMs in healthy controls. Based on our data, this effect was observed both on the proportion of the retrieved emotional memories and their degree of specificity. While most studies agree that a memory would more likely be accessed when emotionally colored (see Buchanan, 2007, for a review), the role of emotion on the degree of specificity associated with AbMs remains controversial. According to some authors, emotions would increase the level of contextual details (Comblain et al., 2005; St Jacques and Levine, 2007), or it would be only associated with vividness of remote AbMs according to other studies (Schaefer and Philippot, 2005).

We found a differential effect of emotional memory enhancement during normal aging, depending on the life period, with greater scores on the MCT for the "10–29 years" period, revealed by higher emotional scores. This period corresponds to the "reminiscence bump" (Rubin and Schulkind, 1997), which comprises memories from adolescence and young adulthood. These memories are thought to remain more stable over time as they consist of events that are "self-defining". In accordance with previous studies (Rubin and Berntsen, 2003; Haque and Hasking, 2010), our results seem to confirm the central role of emotions at the time of encoding, which would account for the fact that subjects recall more memories from this period of life, which would also be more detailed (but see Janssen and Murre, 2008 for opposite results).

### Deficient Emotional Autobiographical Memory in AD

Based on the scores on the MCT, we showed an impairment of overall emotional AbMs in AD compared with normal aging, with a time-extended pattern of deficits and without an emotional reminiscence bump effect. Since AD patients were

healthy at the time of memory encoding, this time-extensive deficit appears likely to affect either the storage or the retrieval processes. Conversely, a deficit of emotional enhancement uniquely related to memory formation would have been expected for the recent period only (i.e., after the disease onset). It is likely that the patients had an additional deficit of emotional memory formation for the "recent year" period where their scores were lower, however the difference was not significant as compared with the other life periods. A deficit of emotional enhancement has already been demonstrated in relation to memory formation in studies focusing on anterograde memory in AD (Hamann et al., 2000; Abrisqueta-Gomez et al., 2002; Kensinger et al., 2002, 2004; Kazui et al., 2003) and correlated to the degree of atrophy in the amygdala (Ikeda et al., 1998; Mori et al., 1999). Our study complements these previous observations, regarding the storage/retrieval phases, since this is, to our knowledge, the first to highlight a deficit of remote memory for emotional events in AD (no significant difference was found in Addis et al., 2009; Irish et al., 2010). Interestingly, the same pattern of deficits has been shown in studies of patients presenting with MTL lesion (Buchanan et al., 2005, 2006).

Taking into account the rates of accessed memories and their degree of specificity, we were able to attribute this deficit primarily to the fact that AD patients elicited a smaller number of emotional memories. Conversely, the specificity score associated with the accessed emotional AbMs remained preserved in the patients as compared with the controls and in contrast to neutral memories. Consistent with the results obtained in the control subjects (see section Emotional autobiographical memory during normal aging), this finding reflects a reinforcement of episodic details from an enhancement effect of emotional memories. Since this enhancement of the level of details was preserved in the AD patients, one might hypothesize that the reinforcement of the memory traces operated at the level of memory formation, before the onset of AD.

The fact that the emotional component of memories seems linked to their episodic characteristics, could suggest that it is recollected in the same manner as other contextual details (e.g., Levine and Pizarro, 2004), or reconstructed *based on* the contextual details, through the process of episodic remembering (e.g., Robinson and Clore, 2002). However, using the "rates" rather than the number of memories in our analyses, we showed that emotional memory was deficient in the AD group *relative* to neutral AbM, suggesting the existence of independent mechanisms underlying the emotional component and the episodic details of a memory. Furthermore, together with the observations of preserved memory for emotional information despite impaired memory for contextual details (e.g., Tranel and Damasio, 1993), we observed that AD patients elicited some emotional memories lacking contextual details (e.g., with a specificity score of 3). This would additionally favor distinct memory processes for event details and emotional content (see Holland and Kensinger, 2010, for a review). This emotional memory deficit could also result from a diminished re-experiencing of emotion during retrieval due to a general deficit of processing emotional information, which has been observed in AD patients (e.g., Hargrave et al., 2002

for facial recognition of emotions). Though, observations of impaired memory enhancement with emotions and preserved emotion recognition could indicate that memory emotional enhancement exists independently of general emotion processing (e.g., Hamann et al., 2000).

### Neuro-Anatomical Correlates of Emotional Memory Loss in AD

We found positive correlations between AbM loss in AD patients and the degree of atrophy of the right amygdala and hippocampus when considering the emotional category of AbMs, whereas it was not the case with the neutral category. In addition to the well-known implication of the hippocampus in the retrieval of episodic AbM (review in Svoboda et al., 2006), our results confirmed the central role of the two structures in the retrieval of emotional AbMs. The interactions between amygdala and hippocampus were previously demonstrated to mediate emotional arousal of memories in healthy subjects (Cahill et al., 1996; Canli et al., 2000; Dolcos et al., 2004; McGaugh, 2004; review in LaBar and Cabeza, 2006). These correlations were found for all periods of life except childhood, confirming that the amygdala and hippocampus are involved in emotional enhancement of memory for extensive retention intervals, beyond the phase of memory formation. This is consistent with fMRI studies conducted with healthy subjects, which have shown the involvement of the amygdala for the retrieval of both recently learned material (Dolan et al., 2000; Sharot et al., 2004; Dolcos et al., 2005; Smith et al., 2006; Botzung et al., 2010) and remote events (Markowitsch et al., 2000; e.g., Greenberg et al., 2005; see Buchanan, 2007, for a review).

These positive correlations were also observed for the rate of emotional memories, suggesting that the amygdala would increase the likelihood that an emotional experience is recalled, as was the case for the enhanced connectivity between the amygdala and the hippocampus in fMRI studies conducted in healthy subjects (Markowitsch et al., 2000; Sharot et al., 2004; Dolcos et al., 2005; Greenberg et al., 2005; Smith et al., 2006; Daselaar et al., 2008). According to some authors, the activity of the amygdala would also support qualitative aspects of recollection, such as the level of episodic details and/or the feeling of re-experiencing (Markowitsch et al., 2000; Sharot et al., 2004; Kensinger and Schacter, 2005; Smith et al., 2005), though we found no correlation between the amygdalar volume and specificity scores. Indeed, correlational analyses can only reveal associations between impaired behavioral scores and regions of atrophy, and the specificity scores were not impaired in the patients. Our results suggest that other structures might be

implied to support the level of details associated with emotional memories. This could be the case for regions that are spared during the initial stages of AD, such as the visual cortices (Markowitsch et al., 2003; Piefke et al., 2003) and/or frontal regions (Piefke et al., 2003; Greenberg et al., 2005; Daselaar et al., 2008). An additional fMRI would help to confirm this hypothesis.

Concerning the hemispheric lateralization, we found a preferential involvement of the right amygdala, which is consistent with previous results: patients with MTL damage in the right hemisphere including the amygdala produce AbMs that are impoverished in their emotional content (Cimino et al., 1991; Buchanan et al., 2006). This hemispheric laterality for emotional processing was also found during intracarotid amobarbital procedures (Ahern et al., 1991; Ross et al., 1994) and was confirmed by neuroimaging studies (Fink et al., 1996; Markowitsch et al., 2000; Demaree et al., 2005).

### Conclusion

Our study has several limitations, such as the absence of measurement of AbMs' emotional arousal or valence, the evaluation of emotional states at the time of retrieval and of the nature of the elicited episodic details (e.g., visual, sensorial, etc). However, this study is the first to demonstrate a deficit of emotional retrograde memory in AD patients and its association with amygdalar-hippocampal atrophy. Thus, AD patients, as compared with healthy elderly participants elicited less emotional AbMs, though characterized by a greater specificity than neutral memories. This would favor the occurrence of emotional AbM deficits in terms of the *number* of retrieved recollections. On the other hand, there is the residual enhancement effect of emotions on the *qualitative* aspects of emotional memories, similar to that found in healthy controls. Finally, we demonstrated that the emotional memory deficit was correlated with the atrophy of the right amygdala and hippocampus, confirming the crucial role of these structures in the retrieval of remote emotional memories. Overall, a better understanding of the deficit of emotional AbM might help developing AbM therapy programs using emotional material and aimed at supporting the patients' self and identity (e.g., Irish et al., 2006; review in Caddell and Clare, 2011).

### Acknowledgments

We are grateful to the patients and their families as well as the healthy participants. This work was financed by the French "Fondation Alzheimer" to NP.

### References

- Abrisqueta-Gomez, J., Bueno, O. F., Oliveira, M. G., and Bertolucci, P. H. (2002). Recognition memory for emotional pictures in Alzheimer's patients. *Acta Neurol. Scand.* 105, 51–54. doi: 10.1034/j.1600-0404.2002.00035.x
- Addis, D. R., Sacchetti, D. C., Ally, B. A., Budson, A. E., and Schacter, D. L. (2009). Episodic simulation of future events is impaired in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 47, 2660–2671. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.05.018
- Adolphs, R., Cahill, L., Schul, R., and Babinsky, R. (1997). Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learn. Mem.* 4, 291–300. doi: 10.1101/lm.4.3.291
- Ahern, G. L., Schomer, D. L., Kleefield, J., Blume, H., Cosgrove, G. R., Weintraub, S., et al. (1991). Right hemisphere advantage for evaluating emotional facial expressions. *Cortex* 27, 193–202. doi: 10.1016/s0010-9452(13)80123-2
- Albert, M. S., Dekosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., et al. (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. *Alzheimers Dement.* 7, 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Barkhof, F., Polvikoski, T. M., van Straaten, E. C., Kalaria, R. N., Sulkava, R., Aronen, H. J., et al. (2007). The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology* 69, 1521–1527. doi: 10.1212/01.wnl.0000277459.83543.99
- Boller, F., El Massioui, F., Devouche, E., Traykov, L., Pomati, S., and Starkstein, S. E. (2002). Processing emotional information in Alzheimer's disease: effects on memory performance and neurophysiological correlates. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 14, 104–112. doi: 10.1159/000064932
- Botzung, A., Rubin, D. C., Miles, A., Cabeza, R., and Labar, K. S. (2010). Mental hoop diaries: emotional memories of a college basketball game in rival fans. *J. Neurosci.* 30, 2130–2137. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2481-09.2010
- Braak, H., and Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82, 239–259. doi: 10.1007/bf00308809
- Buchanan, T. W. (2007). Retrieval of emotional memories. *Psychol. Bull.* 133, 761–779. doi: 10.1037/0033-2909.133.5.761
- Buchanan, T. W., Tranel, D., and Adolphs, R. (2005). Emotional autobiographical memories in amnesic patients with medial temporal lobe damage. *J. Neurosci.* 25, 3151–3160. doi: 10.1523/jneurosci.4735-04.2005
- Buchanan, T. W., Tranel, D., and Adolphs, R. (2006). Memories for emotional autobiographical events following unilateral damage to medial temporal lobe. *Brain* 129, 115–127. doi: 10.1093/brain/awh672
- Caddell, L. S., and Clare, L. (2011). Interventions supporting self and identity in people with dementia: a systematic review. *Aging Ment. Health* 15, 797–810. doi: 10.1080/13607863.2011.575352
- Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D., et al. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 93, 8016–8021. doi: 10.1073/pnas.93.15.8016
- Cahill, L., and McGaugh, J. L. (1995). A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Conscious. Cogn.* 4, 410–421. doi: 10.1006/ccog.1995.1048
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J. D., and Cahill, L. (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J. Neurosci.* 20:RC99.
- Cimino, C. R., Verfaellie, M., Bowers, D., and Heilman, K. M. (1991). Autobiographical memory: influence of right hemisphere damage on emotionality and specificity. *Brain Cogn.* 15, 106–118. doi: 10.1016/0278-2626(91)90019-5
- Comblain, C., D'Argembeau, A., and Van Der Linden, M. (2005). Phenomenal characteristics of autobiographical memories for emotional and neutral events in older and younger adults. *Exp. Aging Res.* 31, 173–189. doi: 10.1080/03610730590915010
- Conway, M. A., and Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol. Rev.* 107, 261–288. doi: 10.1037/0033-295x.107.2.261
- Daselaar, S. M., Rice, H. J., Greenberg, D. L., Cabeza, R., LaBar, K. S., and Rubin, D. C. (2008). The spatiotemporal dynamics of autobiographical memory: neural correlates of recall, emotional intensity and reliving. *Cereb. Cortex* 18, 217–229. doi: 10.1093/cercor/bhm048
- Demaree, H. A., Everhart, D. E., Youngstrom, E. A., and Harrison, D. W. (2005). Brain lateralization of emotional processing: historical roots and a future incorporating “dominance”. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* 4, 3–20. doi: 10.1177/1534582305276837
- Dolan, R. J., Lane, R., Chua, P., and Fletcher, P. (2000). Dissociable temporal lobe activations during emotional episodic memory retrieval. *Neuroimage* 11, 203–209. doi: 10.1006/nimg.2000.0538
- Dolcos, F., LaBar, K. S., and Cabeza, R. (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron* 42, 855–863. doi: 10.1016/s0896-6273(04)00289-2
- Dolcos, F., LaBar, K. S., and Cabeza, R. (2005). Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 102, 2626–2631. doi: 10.1073/pnas.0409848102
- Dominguez-del-Toro, E., Rodríguez-Moreno, A., Porrás-García, E., Sánchez-Campusano, R., Blanchard, V., Laville, M., et al. (2004). An *in vitro* and *in vivo* study of early deficits in associative learning in transgenic mice that over-express a mutant form of human APP associated with Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurosci.* 20, 1945–1952. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03643.x
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 6, 734–746. doi: 10.1016/s1474-4422(07)70178-3
- Fink, G. R., Markowitsch, H. J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J., and Heiss, W. D. (1996). Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *J. Neurosci.* 16, 4275–4282.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., et al. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33, 341–355. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00569-X
- Graham, K. S., and Hodges, J. R. (1997). Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 11, 77–89. doi: 10.1037//0894-4105.11.1.77
- Greenberg, D. L., Rice, H. J., Cooper, J. J., Cabeza, R., Rubin, D. C., and Labar, K. S. (2005). Co-activation of the amygdala, hippocampus and inferior frontal gyrus during autobiographical memory retrieval. *Neuropsychologia* 43, 659–674. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.09.002
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., and Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 38, 900–903. doi: 10.1212/wnl.38.6.900
- Gruart, A., López-Ramos, J. C., Muñoz, M. D., and Delgado-García, J. M. (2008). Aged wild-type and APP, PS1 and APP + PS1 mice present similar deficits in associative learning and synaptic plasticity independent of amyloid load. *Neurobiol. Dis.* 30, 439–450. doi: 10.1016/j.nbd.2008.03.001
- Hamann, S. B., Monarch, E. S., and Goldstein, F. C. (2000). Memory enhancement for emotional stimuli is impaired in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 14, 82–92. doi: 10.1037/0894-4105.14.1.82
- Haque, S., and Hasking, P. A. (2010). Life scripts for emotionally charged autobiographical memories: a cultural explanation of the reminiscence bump. *Memory* 18, 712–729. doi: 10.1080/09658211.2010.506442
- Hargrave, R., Maddock, R. J., and Stone, V. (2002). Impaired recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 14, 64–71. doi: 10.1176/jnp.14.1.64
- Heuer, F., and Reisberg, D. (1990). Vivid memories of emotional events: the accuracy of remembered minutiae. *Mem. Cognit.* 18, 496–506. doi: 10.3758/bf03198482
- Holland, A. C., and Kensinger, E. A. (2010). Emotion and autobiographical memory. *Phys. Life Rev.* 7, 88–131. doi: 10.1016/j.plrev.2010.01.006
- Hopper, M. W., and Vogel, F. S. (1976). The limbic system in Alzheimer's disease. A neuropathologic investigation. *Am. J. Pathol.* 85, 1–20.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., and Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *Br. J. Psychiatry* 140, 566–572. doi: 10.1192/bjp.140.6.566
- Ikeda, M., Mori, E., Hirono, N., Imamura, T., Shimomura, T., Ikejiri, Y., et al. (1998). Amnesic people with Alzheimer's disease who remembered the Kobe earthquake. *Br. J. Psychiatry* 172, 425–428. doi: 10.1192/bjp.172.5.425
- Irish, M., Cunningham, C. J., Walsh, J. B., Coakley, D., Lawlor, B. A., Robertson, I. H., et al. (2006). Investigating the enhancing effect of music on autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 22, 108–120. doi: 10.1159/000093487
- Irish, M., Lawlor, B. A., O'Mara, S. M., and Coen, R. F. (2010). Exploring the recollective experience during autobiographical memory retrieval in amnesic mild cognitive impairment. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 16, 546–555. doi: 10.1017/s1355617710000172
- Irish, M., Lawlor, B. A., O'Mara, S. M., and Coen, R. F. (2011). Impaired capacity for auto-nostalgic reliving during autobiographical event recall in mild Alzheimer's disease. *Cortex* 47, 236–249. doi: 10.1016/j.cortex.2010.01.002
- Janssen, S. M., and Murre, J. M. (2008). Reminiscence bump in autobiographical memory: unexplained by novelty, emotionality, valence, or importance of personal events. *Q. J. Exp. Psychol. (Hove)* 61, 1847–1860. doi: 10.1080/17470210701774242
- Kazui, H., Mori, E., Hashimoto, M., and Hirono, N. (2003). Enhancement of declarative memory by emotional arousal and visual memory function in



- Alzheimer's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 15, 221–226. doi: 10.1176/appi.neuropsych.15.2.221
- Kazui, H., Mori, E., Hashimoto, M., Hirono, N., Imamura, T., Tanimukai, S., et al. (2000). Impact of emotion on memory. Controlled study of the influence of emotionally charged material on declarative memory in Alzheimer's disease. *Br. J. Psychiatry* 177, 343–347. doi: 10.1192/bjp.177.4.343
- Kensinger, E. A., Anderson, A., Growdon, J. H., and Corkin, S. (2004). Effects of Alzheimer disease on memory for verbal emotional information. *Neuropsychologia* 42, 791–800. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2003.11.011
- Kensinger, E. A., Brierley, B., Medford, N., Growdon, J. H., and Corkin, S. (2002). Effects of normal aging and Alzheimer's disease on emotional memory. *Emotion* 2, 118–134. doi: 10.1037/1528-3542.2.2.118
- Kensinger, E. A., and Schacter, D. L. (2005). Retrieving accurate and distorted memories: neuroimaging evidence for effects of emotion. *Neuroimage* 27, 167–177. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.03.038
- LaBar, K. S., and Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 54–64. doi: 10.1038/nrn1825
- Levine, J. L., and Pizarro, D. A. (2004). Emotion and memory research: a grumpy overview. *Soc. Cogn.* 22, 530–554. doi: 10.1521/soco.22.5.530.50767
- Manning, L. (2002). Focal retrograde amnesia documented with matching anterograde and retrograde procedures. *Neuropsychologia* 40, 28–38. doi: 10.1016/s0028-3932(01)00076-8
- Markowitsch, H. J., Thiel, A., Reinkemeier, M., Kessler, J., Koyuncu, A., and Heiss, W. D. (2000). Right amygdalar and temporofrontal activation during autobiographic, but not during fictitious memory retrieval. *Behav. Neurol.* 12, 181–190. doi: 10.1155/2000/303651
- Markowitsch, H. J., Vandekerckhove, M. M., Lanfermann, H., and Russ, M. O. (2003). Engagement of lateral and medial prefrontal areas in the ephory of sad and happy autobiographical memories. *Cortex* 39, 643–665. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70858-x
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 1–28. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and 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, 939–944. doi: 10.1212/wnl.34.7.939
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R. Jr., Kawas, C. H., et al. (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. *Alzheimers Dement.* 7, 263–269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Moayeri, S. E., Cahill, L., Jin, Y., and Potkin, S. G. (2000). Relative sparing of emotionally influenced memory in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 11, 653–655. doi: 10.1097/00001756-200003200-00001
- Mori, E., Ikeda, M., Hirono, N., Kitagaki, H., Imamura, T., and Shimomura, T. (1999). Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 156, 216–222.
- Packard, M. G., and Cahill, L. (2001). Affective modulation of multiple memory systems. *Curr. Opin. Neurobiol.* 11, 752–756. doi: 10.1016/s0959-4388(01)00280-x
- Peelle, J. E., Cusack, R., and Henson, R. N. (2012). Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: gray matter decline in normal aging. *Neuroimage* 60, 1503–1516. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.086
- Piefke, M., Weiss, P. H., Zilles, K., Markowitsch, H. J., and Fink, G. R. (2003). Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. *Brain* 126, 650–668. doi: 10.1093/brain/awg064
- Robinson, M. D., and Clore, G. L. (2002). Belief and feeling: evidence for an accessibility model of emotional self-report. *Psychol. Bull.* 128, 934–960. doi: 10.1037//0033-2909.128.6.934
- Ross, E. D., Homan, R. W., and Buck, R. (1994). Differential hemispheric lateralization of primary and social emotions: implications for developing a comprehensive neurology for emotions, repression and the subconscious. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 7, 1–19.
- Rubin, D. C., and Berntsen, D. (2003). Life scripts help to maintain autobiographical memories of highly positive, but not highly negative, events. *Mem. Cognit.* 31, 1–14. doi: 10.3758/bf03196077
- Rubin, D. C., and Schulkind, M. D. (1997). The distribution of autobiographical memories across the lifespan. *Mem. Cognit.* 25, 859–866. doi: 10.3758/bf03211330
- Satler, C., Garrido, L. M., Sarmiento, E. P., Leme, S., Conde, C., and Tomaz, C. (2007). Emotional arousal enhances declarative memory in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand.* 116, 355–360. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00897.x
- Schaefer, A., and Philippot, P. (2005). Selective effects of emotion on the phenomenal characteristics of autobiographical memories. *Memory* 13, 148–160. doi: 10.1080/09658210344000648
- Seidenbecher, T., Laxmi, T. R., Stork, O., and Pape, H. C. (2003). Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science* 301, 846–850. doi: 10.1126/science.1085818
- Sharot, T., Delgado, M. R., and Phelps, E. A. (2004). How emotion enhances the feeling of remembering. *Nat. Neurosci.* 7, 1376–1380. doi: 10.1038/nrn1353
- Sheikh, J. I., and Yesavage, J. A. (1986). Geriatric depression scale: recent evidence and development of a shorter version. *Clin. Gerontol.* 5, 165–173. doi: 10.1300/j018v05n01\_09
- Smith, A. P., Henson, R. N., Rugg, M. D., and Dolan, R. J. (2005). Modulation of retrieval processing reflects accuracy of emotional source memory. *Learn. Mem.* 12, 472–479. doi: 10.1101/lm.84305
- Smith, A. P., Stephan, K. E., Rugg, M. D., and Dolan, R. J. (2006). Task and content modulate amygdala-hippocampal connectivity in emotional retrieval. *Neuron* 49, 631–638. doi: 10.1016/j.neuron.2005.12.025
- St Jacques, P. L., and Levine, B. (2007). Ageing and autobiographical memory for emotional and neutral events. *Memory* 15, 129–144. doi: 10.1080/09658210601119762
- Svoboda, E., McKinnon, M. C., and Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 44, 2189–2208. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023
- Tranel, D., and Damasio, A. R. (1993). The covert of affective valence does not require structures in hippocampal system or amygdala. *J. Cogn. Neurosci.* 5, 79–88. doi: 10.1162/jocn.1993.5.1.79
- Wechsler, D. (1991). *Echelle Clinique de Mémoire Wechsler-Révisée*. Paris: Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

**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.

Copyright © 2015 Philippi, Botzung, Noblet, Rousseau, Després, Cretin, Kremer, Blanc and Manning. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution and reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## Partie II : Etude du Self dans la maladie d'Alzheimer

### II.1. Cas unique de perte des souvenirs personnels et d'altération du Self au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer : étude neuropsychologique et en neuroimagerie (*Synopsis*).

Henry est un patient atteint de MA prodromale marquant par son incapacité à évoquer le moindre souvenir personnel. Tel a été le cas pour les SDMs, en dépit d'un temps de réflexion d'une semaine, ainsi que pour les souvenirs évoqués dans le cadre de l'AI, y compris sous forme sémantisée. Ses capacités de SP étaient également faibles. De plus, il n'a pu évoquer aucun trait personnel au TST et apparaissait étonnamment anosognosique. L'altération des différentes composantes du Self a été objectivée en comparant ses performances à celles d'un groupe de patients atteints de MA prodromale et de sujets sains appariés. Le pattern d'atrophie à l'IRM nous a paru atypique pour une MA puisqu'il prédominait au niveau de la ligne corticale médiane et de l'insula. La comparaison inter-groupe a confirmé que Henry avait un pattern d'atrophie qui lui était propre au niveau du cPFm et insulaire comparativement aux sujets sains, en plus de l'atrophie temporale interne commune aux autres patients. Etant donné le stade de la maladie et la présence d'une atrophie hippocampique modérée, il nous semble peu probable que la détérioration de la Mab et des autres composantes du Self soit liée à l'amnésie chez Henri. Nous proposons que l'effritement des différentes composantes du Self soient plutôt liées à l'altération du sens subjectif de soi, relevée sous la forme d'une anosognosie inhabituelle. De plus, nous suggérons que le pattern particulier d'atteinte PFm et de l'insula est à l'origine de la détérioration du sens subjectif de soi.

Ce cas est intéressant à plusieurs points de vue. D'un point de vue clinique, il met en évidence une présentation atypique de MA prodromale. D'un point théorique, il conforte l'hypothèse de Prebble et collaborateurs (2013) selon laquelle le sens subjectif de soi est un prérequis à toutes les autres composantes du Self. De plus, cette étude souligne l'implication du cPFm et de l'insula comme des régions susceptibles de supporter le sens subjectif de soi.

La portée de cette étude est limitée par le fait qu'il s'agisse d'un cas unique mais elle conforte nos lignes de questionnement concernant (i) les relations qu'entretiennent les différentes composantes du Self et (ii) l'hypothèse d'un substrat anatomique commun pouvant supporter le sens subjectif de soi (cPFm). Pour répondre à ces hypothèses, cette étude va être complétée par des études de groupes, comportementales (études II.2. et II.3.) et d'imagerie volumétrique (étude II.4.). Les études comportementales s'attacheront à décrire les liens qui existent entre les différentes composantes du Self, en interrogeant tout d'abord la place des souvenirs marquants et celle du processus d'intégration.



## Henry, where have you lost your Self?

Philippi N.,<sup>1,2,3,4</sup> Roquet D.<sup>3</sup>, Ben Malek H.,<sup>1,2,4</sup> Noblet V,<sup>3</sup> Botzung A.,<sup>1,2</sup> Cretin B.,<sup>1,2</sup> Blanc F.<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup> Neurology service, Neuropsychology unit, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France.

<sup>2</sup> CMRR (Memory Resources and Research Centre), University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France.

<sup>3</sup> ICube laboratory (UMR 7357) and FMTS, University of Strasbourg and CNRS, Strasbourg, France.

<sup>4</sup> Neuropsychology and Pathophysiology of Schizophrenia (U1114), University of Strasbourg and INSERM, Strasbourg, France

<sup>5</sup> Geriatrics department, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France.

**Abstract:** The Self is a complex construct encompassing distinct components, including episodic and semantic autobiographical memory, the Self-concept, and the subjective sense of Self, which highest level consist of Self-awareness. The neuro-anatomical correlates are complex, and it is debated as to whether a common region could support these different components of the Self, with a particular interest for the cortical midline structures and the medial prefrontal cortex (MPFC). Alzheimer's disease (AD) constitutes an interesting model for the study of Self as autobiographical memory typically deteriorates as the disease progresses. Here, we report the unexpected case of Henry, a patient with MCI due to AD who was unable to produce any personal autobiographical memories, nor describe his Self-concept, had a poor personal semantic memory, and disclosed unusual anosognosia for this stage of the disease. His cognitive performance was compared to a group of matched AD patients and a group of healthy controls confirming that the main components of his Self were degraded. We hypothesized that it was due to a marked atrophy within the cortical midline, as visually assessed on his MRI. We further elucidated these findings through Voxel-based morphometry analysis, which confirmed a significant atrophy of the MPFC that was specific to this patient. Moreover, this revealed significant atrophy within the bilateral insular cortex. Given the stage of the disease, the degradation of the Self is unlikely to be accounted for by deficient mnemonic processes, especially as the presence of discrete temporal atrophy was noted. We suggest that this specific pattern of MPFC and insular atrophy is responsible for the systematic collapse of the patient's Self, through the breakdown of the subjective sense of Self, which is proposed as a prerequisite to all other components, according to the model proposed by Prebble et al. (2013).

**Keywords:** Alzheimer's disease, Case-report, Self, medial prefrontal cortex, insula

## 1. Introduction

### 1.1. Theoretical aspects of Self

At the level of an individual, the Self is comprised of various personal representations which answer the question “Who am I?” This concept is inherently complex, belonging to the field of consciousness and personal identity, involving notions such as unity and continuity (J. Locke, E. Erikson), multiplicity (Klein, 2010), and a sense agency and objectivity (‘I-Self’, ‘Me-Self’, W. James). Different models of the Self have been proposed (Conway & Pleydell-Pearce, 2000; Klein & Gangi, 2010; Prebble et al., 2013), wherein the link between autobiographical memory and the ‘Self’ is well-established. Importantly, there is a reciprocal relationship between the Self and autobiographical memory: the sense of Self stands as a pillar of autobiographical memory (Self-Memory-System, Conway & Pleydell-Pearce, 2000), autobiographical memory gives to the Self a sense of continuity, provides a background to personal traits and allows for the updating of self-knowledge (Conway, 2005; Klein, 2010). Recently, Prebble et al (2013) proposed a comprehensive model of the Self, based upon a hierarchical organization according to two main dimensions: the subjective (‘I-Self’) vs. objective (‘Me-Self’) and the present (‘synchronic Self’) vs. temporally-extended Self (‘diachronic Self’). Extrapolating from this idea, four resulting components are derived: (i) the *subjective sense of Self* in the present moment, including the notion of a ‘prereflective Self’, which gives to an individual a sense of unity, ownership and agency, on the one hand, and the notion of ‘Self-awareness’ at a higher level, which can be viewed as a metarepresentational ability (Klein & Gangi, 2010), on the other hand; (ii) the temporally-extended subjective sense of Self which gives rise to the *phenomenological continuity* and refers to the auto-noetic consciousness (Tulving, 1985, 2002); (iii) the *Self-concept* which correspond to the objective Self at the present moment, including personal self-knowledge such as personality traits; (iv) the temporally-extended objective Self which gives rise to the *semantic continuity*, based upon content such as personal semantic memory. In this hierarchical model, the subjective sense of Self would constitute a prerequisite to all other components, and the Self-concept a prerequisite to the semantic continuity, though the relation between these different components has, to date, never been investigated altogether.

### 1.2. Self in clinical population

Case reports of amnesic patients provide an opportunity to study links between autobiographical memory and the Self. The majority favors an independence of the conceptual Self (Klein, 2010; Klein & Gangi, 2010), forming a separate semantic memory system, suggesting that knowledge, such as personality traits, does not rely on illustrative autobiographical memories. Access to the personality traits might be preserved despite episodic autobiographical memory loss and they might be updated without conscious recollection of representative events (WJ in Klein et al., 1996; DB in Klein et al.,

2002; KC in Tulving, 1993). The Self-concept also appears independent from the semantic component of autobiographical memory and other forms (Klein, 2010), for example personal semantics, or the knowledge of a relative's personality traits and general semantic knowledge (Klein & Lax, 2010). Dissociations have also been described within the Self-concept depending on the remoteness of the representation (Tulving, 1993). Interestingly, while the subjective sense of Self seems preserved in patients with severe retrograde amnesia consecutive to medial temporal lobe lesion (HM in Corkin, 2002; KC in Tulving, 2005; CW in Wilson et al., 2008), both episodic autobiographical memory and the subjective sense of Self appear to be altered in patients with prefrontal lesions (B. Levine et al., 1999; Stuss & Levine, 2002). As to the subjective sense of Self, it is seldom studied in the present moment of an individual but rather regarding his past, using a R/K paradigm. Prebble et al (2013) have proposed that altered subjective sense of Self at the present moment due to prefrontal lesion leads to a deficit in auto-noetic consciousness and therefore to a deficit in episodic autobiographical memory.

Alzheimer's disease (AD), which is characterized by personal changes that are frequently reported by the relatives of the patient, and by a deficit in autobiographical memory (e.g. Addis, Moscovitch, et al., 2004; Addis et al., 2009; Gilboa et al., 2005; Irish et al., 2011; Philippi et al., 2012; Piolino et al., 2003), presents an opportunity to study the link between the different components of the Self. Case studies of patients with AD have highlighted the existence of a deficit in updating mechanisms of the Self-concept, due to the loss of recent memories with preserved personal knowledge from the past (Hehman et al., 2005; Klein et al., 2003). Group studies using quantitative methods have not led to consensual conclusions, as some have emphasized a deterioration of conceptual Self-knowledge (Addis & Tippett, 2004; Naylor & Clare, 2008) while others have reported relative preservation (Harrison et al., 2005; Rankin et al., 2005; Ruby et al., 2009). Qualitative studies have more often highlighted the preservation of Self when tackled as a unitary construct (Caddell & Clare, 2011; Cohen-Mansfield et al., 2006). Conversely, some aspects of Self-awareness appear to be altered during the course of the disease, specifically due to a lack awareness of the disease or anosognosia, as well as a lack of awareness of the memory deficits or metacognition (Clare, 2003; Michon et al., 1994; Morris & Mograbi, 2013; Rosen, 2011; Souchay, 2007; Starkstein, 2014). Finally, more basic forms of subjective sense of Self such as self-recognition or the use of the personal pronoun (Biringer & Anderson, 1992; Fazio & Mitchell, 2009), appears to be preserved until the last stages of the disease. Interestingly, Addis & Tippett (2004) found the loss of Self-concept, as evaluated by the Twenty Statement Test (TST, Kuhn & McPartland, 1954; Rhee et al., 1995) and the Tennessee Self Concept Scale (TSCS, Fitts & Warren, 1996), to be correlated to the loss of autobiographical memories from early life, a result that have not yet been reproduced (Martinelli et al., 2012; Naylor & Clare, 2008). Finally, Self-defining memories (Blagov & Singer, 2004), which are memories highly related to the Self, have only been investigated in

a small group of AD patients and were found to be preserved due to a semanticization process (Martinelli et al., 2012).

### **1.3. Neural substrates of the Self**

Self-concept shares common neural substrates with general semantic memory within the temporoparietal neocortex, though other regions appear to be more specifically related (review in Renoult et al., 2012). Northoff et al. (2006), have reviewed functional imaging studies of self-related tasks, namely involving judgement of personality traits, goals, abilities, physical appearance, which pertain to the conceptual-Self. The author emphasized the implication of the cortical midline structures, including the medial prefrontal cortex (MPFC), the temporal poles and insular cortex. When Self-referential processes are more particularly isolated, the role of the anterior cortical midline structures is emphasized (Martinelli et al., 2013; van der Meer et al., 2010). In particular, D'Argembeau et al. (2013) propose that the ventral MPFC contributes through the assignment of personal significance to self-related contents, since the activity of this region has been correlated to the degree of self-referentiality of thoughts (D'Argembeau et al., 2005) and to the personal importance of the representation (D'Argembeau et al., 2012), while the reverse was found with increasing temporal distance (D'Argembeau et al., 2008). The MPFC is also a core region for autobiographical memory (BA10), in addition to the posterior cortical midline (posterior cingular/retrosplenial cortex) and medial temporal structures (review in Martinelli et al., 2013; Svoboda et al., 2006). The implication of the medial prefrontal cortex distinguishes autobiographical memory from laboratory so-called 'episodic' memory based on words-list (Cabeza et al., 2004; Gilboa, 2004) and from general semantic memory (Graham et al., 2003). Moreover, the medial prefrontal cortex is involved in both the episodic and semanticized forms of autobiographical memories, though to a lesser extent for the former (Addis, McIntosh, et al., 2004; Addis, Moscovitch, et al., 2004; Levine et al., 2004; Maguire & Frith, 2003a; Maguire & Mummery, 1999). In a recent meta-analysis, Martinelli et al. (2013) emphasized the existence of an antero-posterior gradient in self-representation, with a shift from posterior to anterior structures with increasing abstraction (i.e. from episodic to semantic autobiographical memory, and finally to Self-concept). Moreover, the MPFC is involved in the default mode network, as it is the case for other cortical midline structures, where activity is highly related to self-centered thoughts (review in Buckner et al., 2008).

In the early stages of AD, it has been demonstrated that relationship exists between a loss of episodic autobiographical memory and medial temporal lobe pathology, with relative preservation of personal semantic memory and semanticized memories supported by the temporal neocortex (Gilboa et al., 2005; Philippi et al., 2015). To date, the conceptual Self has not yet been studied using imaging group studies in AD, but could be supported by the temporal neocortex given its semantic nature. Moreover,

all these components might additionally rely on the MPFC, given the results of studies in healthy subjects (Martinelli et al., 2013). The initial objective of our work was to study the different relationship between components of Self in a group of patients with early stages of AD, and any associated neuro-anatomical substrates. We hypothesized that auto-nostalgic recollection solely was altered during the earliest stages of the disease primarily due to MTL pathology. Consequently the Self-concept would deteriorate together with semanticized forms of autobiographical memory due to lesion progression within the temporal neocortex and the loss of 'Self-awareness' would occur further along in the disease concomitant to the increases in prefrontal cortex lesions (Prebble et al., 2013). During our work on autobiographical memory and the Self in a group of AD patients, we met a patient with an unexpected profile, whom we will describe in the present report. Henry had been previously diagnosed with MCI due to AD, and was unable to provide any autobiographical memories or conceptual Self-knowledge when using different exploratory tools aimed at dissecting the concept of Self. This was an unexpected result, given that patients in the early stages of AD are usually able to produce autobiographical memories and identify personal traits, even though their performance on these tasks are deficient when compared to normal ageing. Neuroimaging (MRI) revealed an unusually prominent pattern of atrophy in the cortical midline, and we speculated that this deterioration of different Self components was due to changes within the MPFC. Thus, we compared his cerebral volume and his behavioral performance to both a group of MCI patients due to AD and to healthy controls, in order to determine whether the patient had a specific pattern of cerebral atrophy prevailing within the MPFC.

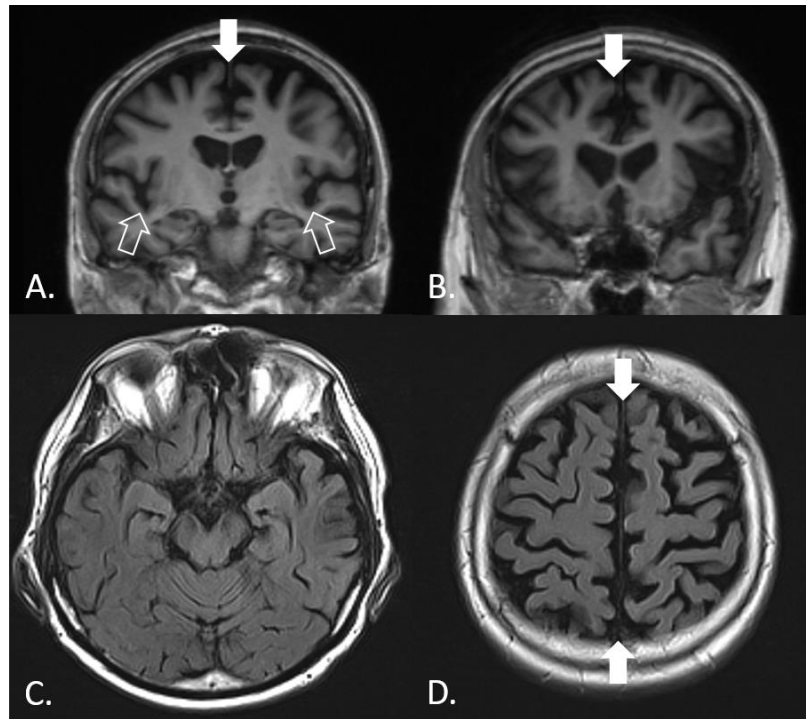
## **2. Material and methods**

### **2.1 Participants**

**Case:** We describe the case of Henry, a right-handed 72-year-old patient with mild cognitive impairment (MCI) due to AD with a 'high likelihood' according to Albert et al (Albert et al., 2011) and IGW-2 criteria (Dubois et al., 2014). He was married, had 15 years of formal education, was a retired teacher. He had a history of past tobacco addiction and received an aorto-coronary bypass operation. He had no history of psychiatric or neurological illness, except for AD. He took medication only for his cardio-vascular disease (acebutolol, isinopril, ezetimibe, pravastatine, acetylsalicylique acid) and had never taken either psychotropic or specific AD drugs. His memory complaints went back 5 years, with an objective deficit in anterograde memory first identified on a standard neuropsychological assessment performed one year before the present evaluation. At the time of the evaluation his MMSE score (Folstein et al., 1975) was 25/30 and he had a CDR score of 0.5 (Hughes et al., 1982), with preserved instrumental activities of daily living (IADL score of 8/8, Lawton & Brody, 1969). He had no criteria for a vascular dementia with a Hachinski score of 1 (Moroney et al., 1997) and no criteria for depression with a GDS score of 0 (Sheikh & Yesavage, 1986). His neurological examination was strictly



normal. The patient underwent a general neuropsychological evaluation and a specific evaluation of the Self. His MRI scan showed hippocampal atrophy (grade 1 on the right and 2 on the left according to visual rating scale, Scheltens et al., 1992), as well as a cortical atrophy in the medial prefrontal cortex, cingulate, precuneus, and parietal cortex (Figure 1). Upon visual assessment, the degree of atrophy within the cortical midline and the insula seemed disproportionately marked (Figure 1). CSF biomarkers were abnormal (elevated tau 1391 and P-tau 177, low ABeta-42 586). His spouse was available for the hetero-evaluation of personality and personality changes.



**Figure 1:** Henry's standard MRI (A&B coronal T1; C&D axial FLAIR) showing unusual cortical midline (plain arrows) and insular atrophy (empty arrows).

**AD patients control group (AD group):** We included as 'control AD subjects' 7 other patients who had previously presented with MCI due to AD (typical pattern of atrophy on the MRI and positive CSF biomarker). They had no history of psychiatric or neurological disorders and normal neurological examinations. They had no criteria for depression according to the GDS score and no vascular dementia according to the Hachinski score. This group was matched to the case for age, MMSE score and educational level (see Table 1). All subjects were given general and specific neuropsychological evaluations. As with the case, a relative also took part in the hetero-evaluation of personality changes.

**Healthy control group:** 12 healthy elderly volunteers were additionally included, with no memory complaints and preserved autonomy (CDR score of 0). They disclosed no history of psychiatric or neurological disorders, had normal neurological examinations, and presented no criteria for depression according to their GDS score. General demographic data of the healthy control group was

matched to the case for age, MMSE score and educational level (see Table 1). Subjects underwent specific neuropsychological evaluations and had a relative participate for hetero-evaluation.

Furthermore, all participants underwent a high-resolution MRI.

**Table 1:** Henry’s demographic data compared to the AD group and to the healthy control group

	Henry	AD patients (n=7)	Healthy controls (n=12)
<b>Age</b> Mean (SD)	72	73.4 (5.0) $t = -0.27; p = 0.4$	72.4 (4.4) $t = -0.09; p = 0.47$
<b>Educational level</b> Mean (SD)	15	14 (3.0) $t = 0.31; p = 0.38$	14.25 (2.0) $t = 0.36; p = 0.36$
<b>MMSE score</b> Mean (SD)	25 *	24.6 (1.0) $t = 0.38; p = 0.36$	28.8 (1.0) $t = -3.58; p < 0.01$

SD = standard deviation; t = t value on the Crawford & Howell modified t-test; \* significant difference compared to the healthy controls only

## 2.2. Neuropsychological assessment

**Baseline:** General cognitive assessment was performed, including an evaluation of anterograde memory (FCSRT, Grober et al., 1988), language (DO80, Deloche & Hannequin, 1997; and a semantic fluency task), praxis (Mahieux-Laurent et al., 2009), verbal fluencies (Thurstone & Thurstone, 1964), FAB (Dubois et al., 2000), TMTA and TMTB (Goul & Brown, 1970), digit span of the WAIS (Wechsler, 1997), in addition to a specific evaluation of the Self.

**Specific evaluation of the Self:** This battery of tests was aimed at assessing the Self and included specific autobiographical memory tasks: the Autobiographical Interview (AI, Levine et al., 2002), the Self Defining Memory Task (SDM, Blagov & Singer, 2004), as well as a questionnaire of personal semantics elaborated by our group. Moreover, Self-concept and personal identity in general were assessed with the Twenty Statements test (TST, Kuhn & McPartland, 1954) and with the Tennessee Self-Concept Scale (TSCS-II, Fitts & Warren, 1996). In addition, to evaluate Self-awareness, patients were proposed a questionnaire which evaluated, also developed by our group, and all participants underwent a remember/know (R/K, Gardiner et al., 1998) paradigm during a recognition memory test in order to assess metacognition. Finally, personality changes were evaluated in the patients and some of the healthy controls by a relative using the IOWA scale of personality change (Juillerat et al., 1998). Each test is described below.

***Autobiographical memory tasks***

***The Autobiographical Interview (AI, Levine et al., 2002):*** subjects were asked to recollect personal event memories according to five different periods of life, specifically up to two, for a maximum of 10. Presentation time periods were randomized and no time-limit was set. The subjects were given a list of 20 cues, which were provided as a mean of helping the patient elicit a memory, although those not related to the cue word were also taken into account. Similarly, when the memory did not match with the proposed period, it was used for the corresponding period until two memories were obtained for a given period of time. Memories were audio-recorded and then transcribed. The AI was primarily designed to score memories according to a system for categorizing episodic and non-episodic information. For the purpose of the present study, we used this method to probe recollection and only took into account the number of memories elicited.

***The Self Defining Memory Task (SDM, Blagov & Singer, 2004):*** The subjects were asked to recall up to 5 SDMs according to the standard instructions proposed by Singer & Blagov (2000): memories were required to be older than one year, highly vivid, associated with intense (positive or negative) emotions, and frequently rehearsed in the mind. Furthermore, they had to involve important aspects and concerns of the patient's personal life, and to be linked to similar memories sharing similar themes or concerns. The instructions were given one week before testing day in order to allow participants to deeply reflect about their most important memories and write a summary. Caregivers were asked not to help patients with retrieval. After free recall, participants were asked to describe the episodic characteristics of these memories during a structured interview (age at the time of the event, where they were, what happened, who was present, how they and the others reacted), and to describe the features of each SDM (i.e., vividness, emotionality, repetitive recall, personal importance, and linkage to other memories). Finally, they were asked to explain in what way the recalled memory defined the individuals they became, which refers to the 'meaning making'. Memories were audio-recorded and then transcribed. For the purpose of the present study, we only took into account the number of memories elicited.

***Personal semantics (PS):*** for the purpose of the study of the Self in AD, we developed a 10-point questionnaire to assess personal semantic memory, inspired by Kopelman's Autobiographical Memory Interview (Kopelman et al., 1989). Patients were asked about their age, birthdate, address, name of a teacher and class, last degree and institution or first job and employer, date and place of wedding, name, age and birthdate of the first child, last profession and job, and a colleague's name, last hospitalization (why, where and when), last birthday and family meeting (where and with whom).

### ***Self-concept assessment***

***The Twenty Statements test (TST, Kuhn & McPartland, 1954):*** The TST requires the subjects to give up to 20 statements in response to the question “Who am I?”. They were asked to write down each of the 20 statements by completing the sentence “I am...”. In order to avoid any potential limitations due to impairment in generative strategies, cues indicating different possible categories of responses among five domains of identity (i.e. personal, family, social, moral and physical category) were given to the two groups of participants, as well as examples for each possible category of response. Instructions and cues were written down on the response sheet and an oral administration of the test was used for AD patients in order to facilitate responses. Responses were transcribed verbatim by the examiner. For the purpose of the present study, we only took into account the number of responses provided by the patient, regardless of the category. Repeated responses and those that did not answer the question of interest, were not coded.

***The Tennessee Self-Concept Scale (TSCS-II, Fitts & Warren, 1996):*** we used the 21 items of the Identity component (Addis & Tippett, 2004) of the TSCS-II, which is evaluated over five domains (personal, family, social, moral and physical). The test consists of descriptive statements which are rated for Self-descriptiveness on a 5-point true-false scale (always false, mostly false, partly false and partly true, mostly true, always true). In order to adapt the scale to AD patients, instructions and items were administered orally rather than using a self-administered questionnaire. As in previous studies (Addis & Tippett, 2004; Naylor & Clare, 2008, and Martinelli et al., 2012), two scores were computed: (1) the degree of certainty was measured using the amount of responses rated 1 (always false) and 5 (always true); (2) The valence of the Self was measured by the total score on the identity component of the TSCS-II.

### ***Self-awareness assessment***

***Anosognosia:*** we also developed a short questionnaire to assess anosognosia. The patients were asked why they were consulting, why they were taking treatment, whether they had abandoned some activities and needed help for some of them, and finally, what they thought of their memory capacities. For each of these five questions, 2 points were given when the patient’s answer reflected whether they were conscious of a memory disease. Regarding the patient’s activities, the score was adjusted depending on the relative’s report. Specifically, for a patient at MCI stage, there is usually no abandonment of particular activities and the patient does not need help to accomplish them: In these cases, the patient was given 2 points even if they answered that they had abandoned no activity and needed no help. The higher the score, the less anosognostic the patient was, with a maximum score of 10 points.

**Metacognition:** To assess metacognition, we used an R/K paradigm (Gardiner et al., 1998) during the Recognition Memory Test for Words adapted on 25 items (Warrington, 1984). After an encoding phase of 25 items, during which the subjects were asked to decide whether the word is positive, negative, or neutral, the subject were asked to choose between a target-word and a distractor. Each subject then had to justify each answer by their degree of confidence, specifying if they remembered the word, knew it, or guessed.

**IOWA scale of personality change (Juillerat et al., 1998):** Finally, a hetero-evaluation of personality changes was proposed to each participant's spouse, adapting the original IOWA scale of personality change. We asked this relative to consider how the participant was 10 years before, to serve as a baseline condition. We expected the patients' scores to reflect both personality changes due to AD and normal ageing. Therefore, we also asked the relatives of healthy volunteers to complete the questionnaire in order to assess the changes due solely to normal ageing, whenever possible ( $n = 8$ ).

**Statistical analysis for behavioral and demographical data:** The comparison of Henry's general demographic data and cognitive scores was done using a Crawford & Howell modified t-test against both the AD healthy control groups.

### 2.3. Neuroimaging study

**Data acquisition:** Structural and functional MRI images were acquired at the same session on a Siemens Verio 3T scanner equipped with a 32-channel head coil (Siemens, Erlangen Germany). For structural imaging, a 3D MPRAGE T1-weighted was attained with the following parameters: sagittal orientation; repetition time = 1900 ms; echo time = 2.26 ms; inversion time = 900 ms; flip angle = 9°; imaging matrix 224 × 256 × 176; 1 mm<sup>3</sup> isotropic voxel; acquisition time = 6min 01s. Image acquisition was such that the axial slice orientation was aligned with the AC-PC line.

**Data processing:** Images were processed using SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) and in-house developed software. Structural images of each participant were first segmented into five tissue probability maps in the native space, according to the algorithm of the New Segment toolbox of SPM8. From grey matter and white matter probability maps of all participants, a common grey matter DARTEL template was then computed and normalized to the Montreal National Institute (MNI). With the transformations parameters of (1) patient space to DARTEL template space, and (2) DARTEL template space to MNI space, the grey matter probability maps of each participant were normalized to the MNI space. During this procedure, images were modulated and then smoothed with a Gaussian filter of full width at half maximum of 8mm.

**Statistical analysis for neuroimaging:** Using SPM8, a voxel-wise one-way ANOVA was used to compare grey matter volumes between Henry, AD patients, and healthy controls. Prior to spatial normalization, the total intracranial volumes were assessed by summing thresholded grey matter, white matter, and cerebrospinal fluid probability maps (threshold = 0.2) in the patient's space and were then used as regressors of non-interest in the voxel-wise analysis. A second voxel-wise one-way ANOVA was performed to compare brain perfusion corrected by the global mean value of perfusion of each participant. The two voxel-wise analyses were performed at a threshold of  $p < 0.001$  (uncorrected, with an extent voxel threshold of  $k = 10$  voxels (50)).

### 3. Results

#### 3.1. Neuropsychological assessment

**General cognitive assessment:** Henry had an anterograde memory deficit on the FCSRT (FR 3-1-3, TR 4-6-7, DFR 3, and DTR 9/16, 14 intrusions) and slightly impaired executive functions (FAB 14/18; TMT B 450'' with 5 errors), though no language deficiency (DO 80: 80/80; phonologic fluency: 10/min; semantic fluency: 15/min), no apraxia (Apraxia evaluation battery 23/23), and no slowing (TMTA 50'').

**Specific evaluation of the Self (see Table2):** Henry was unable to produce any personal memory either during the SDM task or the AI test, even though he was given two attempts for each of the five periods of life and proposed a list of 20 cues. He managed only to produce semantic facts related to the target words (e.g. "of course, one remembers his first car..." , whereas he could not even remember what his first car was; "Retirement is an important moment in one's life..."). In comparison, the control subjects produced a mean of 4.8 SDMs (SD 0.5,  $p < 0.01$ ) for the healthy elderly, 4.7 SDMs (SD 0.5,  $p < 0.01$ ) for the AD group, and 9.5 memories on the AI test (SD 1.0,  $p < 0.01$ ) for the healthy elderly, 8.5 memories (SD 1.9,  $p < 0.01$ ) for the AD group. Personal semantic memory was also weak (6.75/10, e.g. he failed to recall school teachers or pupils, did not know what his first car was, the date and place of his wedding, the name of colleagues he used to work with, or the reason of his last hospitalization) compared to the AD group (8.5, SD 1.2,  $p = 0.1$ ), though they were deficient when compared to the healthy control group (9.9, SD 0.3,  $p < 0.01$ ). The patient was also unexpectedly anosognostic for this stage of the disease. Namely, he was not aware that he had a neurodegenerative disease whereas he had been well informed on the diagnosis. Instead, he just considered that he had a mild impairment related to age, with an anosognosia score of 7 (9.4, SD 1.0,  $p = 0.03$ ). Most importantly, when failing to retrieve any personal memory he seemed completely unaware of his autobiographical memory deficiency and kept discussing general facts during one hour in both sessions. His metacognitive abilities were also weak as he was able to produce only four accurate remember judgements on a 25 points scale (11.5, SD 6.2 in the AD group,  $p = 0.15$ ), even though this was significantly deficient as compared solely to healthy controls (24.0, SD 2.0,  $p < 0.01$ ). Moreover, the patient was unable to

produce ‘I am’ statements on the TST (8, SD 2.3,  $p = 0.01$  in the AD group; 11.8, SD 3.5,  $p < 0.01$  in the healthy control group). Conversely, the identity score on the TSCS-II scale was not significantly different from controls (93 vs. 90.4, SD 9.2,  $p = 0.4$  in the AD group; 90.3, SD 4.9,  $p = 0.3$  in the healthy control group), nor was the degree of certainty (11 vs. 11.6, SD 6.4,  $p = 0.46$  in the AD group; 10.3, SD 3.3,  $p = 0.42$  in the healthy control group). Finally, personality changes as measured by the IOWA scale, were significantly more important in Henry (58) than in both the AD (28, SD 14.8,  $p = 0.05$ ) and healthy control (11.3, SD 3.5,  $p < 0.01$ ) groups.

**Table 2:** Henry’s behavioral data compared to the AD group and to the healthy control group

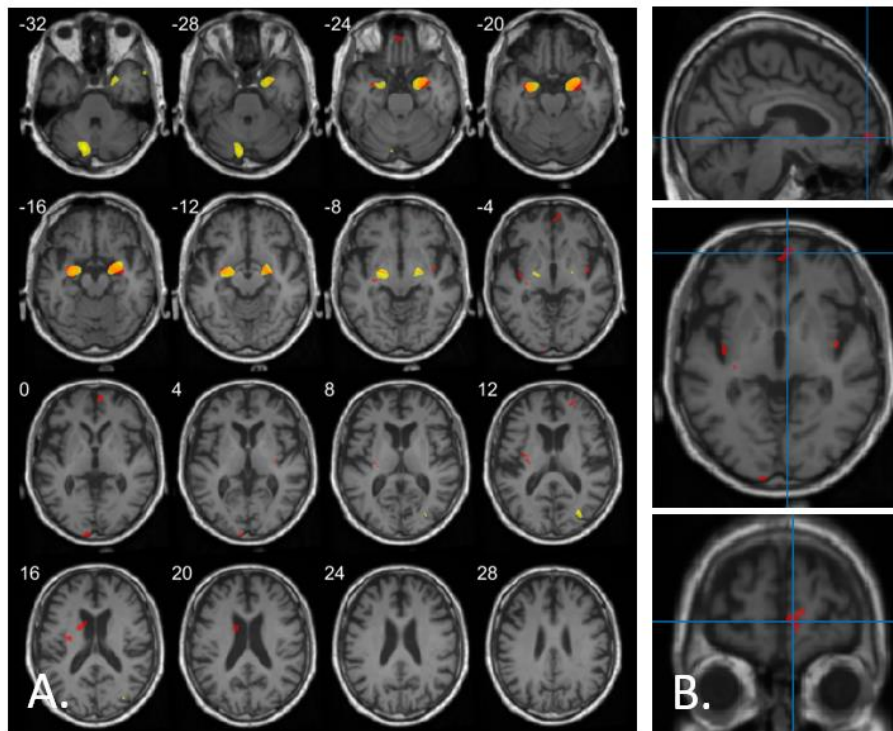
	Henry	AD patients (n=7)	Healthy controls (n=12)
<b>AI</b> Mean (SD)	0 **	7.3 (1.9) t = -3.62; p < 0.01	9.5 (1.0) t = -9.13; p < 0.01
<b>SDM</b> Mean (SD)	0 **	4.7 (0.5) t = -9; p < 0.01	4.8 (0.5) t = -10.1; p < 0.01
<b>PS</b> Mean (SD)	6.75 *	8.5 (1.2) t = -1.42; p = 0.1	9.9 (0.3) t = -11.9; p < 0.01
<b>Anosognosia</b> Mean (SD)	7 **	9.4 (1.0) t = -2.36; p = 0.03	NA
<b>R/K</b> Mean (SD)	4 *	11.5 (6.2) t = -1.14; p = 0.15	24.0 (2.0) t = -9.61; p < 0.01
<b>TST</b> Mean (SD)	0 **	8 (2.3) t = -3.28; p = 0.01	11.8 (3.5) t = -3.23; p < 0.01
<b>TSCS-II</b> Mean (SD)	93	90.4 (9.2) t = 0.27; p = 0.4	90.3 (4.9) t = 0.54; p = 0.3
<b>IOWA</b> Mean (SD)	58 **	28 (14.8) t = 1.91; p = 0.05	11.3 (3.5) t = 4.63; p < 0.01

AI = number of memories on the Autobiographical Interview (/10); SDM = number of Self defining memories (/5); PS = score on personal semantics; Anosognosia = score on the anosognosia scale ; R/K = number of accurate R answer on the R/K paradigm; TST = number of responses on the Twenty statement test; TSCS-II = identity score on the Tennessee Self Concept Scale II; IOWA = change on the IOWA personality change scale; SD = standard deviation; t = t value on the Crawford & Howell modified t-test; \* significant difference compared to the healthy controls only ; \*\* significant difference compared to both the AD patients and the healthy control group

### 3.2. Volumetric Neuroimaging study

When comparing both Henry’s regions of GM atrophy and the AD patients’ regions of GM atrophy compared to the healthy control group (see Figure 2 and Table 3), Henry appeared specifically atrophied in prefrontal medial cortex (BA10, medial frontal gyrus on the right and BA11, rectus and orbital gyrus on the left), as well as in the right frontal pole, in the insular cortex (BA13) bilaterally, in

the left caudate nucleus and in the left cuneus. Similar to the other patients and an expectation in AD, medial temporal structures were also atrophied, but to a lesser extent as compared to others.



**Figure 2:** Volumetric analysis of Henry vs. healthy controls (red) and AD group vs. healthy controls (yellow), using a threshold of  $p < 0.001$ , uncorrected, including total intracranial volume as nuisance covariate, with minimal cluster size  $k = 50$  (Panel A). Panel B shows the main clusters of GM atrophy which were specifically found in Henry and not in the AD group, including the MPFC (BA10) and the insular cortex (BA13).

**Table 3:** GM regions significantly atrophied in Henry compared to the healthy controls ( $p < 0.001$ , uncorrected uncorrected, including total intracranial volume as nuisance covariate, with minimal cluster size  $k = 50$ ) distinct from those found in the AD group.

Brain region	Side	BA	$k$	$x$	$y$	$z$	T
Medial frontal g.	R	10	386	5	59	-3	5.21
Rectus / orbital g.	L	11	215	-5	51	-24	4.49
Sup. / Mid. frontal g.	R	-	96	22	51	12	4.90
Insula	L	13	397+105	-39	-12	-3	5.55
Insula	R	13	168	40	-7	-4	5.5
Caudate	L	NA	496	-13	4	19	5.08
Cuneus	L	18	257	-9	-101	1	6.66

Analysis were done using a threshold of  $p < 0.001$ , uncorrected, including total intracranial volume as nuisance covariate, with minimal cluster size  $k = 50$ . L: left; R: right; BA: Brodmann area;  $k$ : cluster size in voxel;  $x, y, z$ : Talairach coordinates; T: T value; g.: gyrus



#### **4. Discussion**

We have reported the unexpected case of Henry, a patient with MCI due to AD who was unable to produce any personal memory nor describe his Self-concept, in spite of a high educational level and preserved general cognitive abilities. Moreover, he disclosed unusual anosognosia, including the fact that he seemed unaware of his failure to provide personal memories or description, and had poor metacognitive abilities on a R/K paradigm during anterograde memory assessment. Overall, the main components of his Self were degraded according to Prebble et al.'s model (2013), with the exception of his pre-reflexive subjective sense of Self: the episodic and semantic components of autobiographical memory, his Self-concept and his higher form of subjective sense of Self, that is his Self-awareness. Concordant with our first impression of cortical midline atrophy upon visual assessment of his MRI, VBM analysis confirmed a significant atrophy of the MPFC that was specific to this patient. Moreover, VBM analysis also revealed significant atrophy within the bilateral insular cortex. Yet, given the stage of the disease, we would have expected relatively preserved autobiographical memory and Self-concept, especially since he had discrete temporal atrophy. We suggest that this specific pattern of MPFC and insular atrophy is responsible for the collapse of the different components of the patient's Self, through a breakdown in its subjective sense ('Self-awareness'), which has been proposed as a prerequisite to all other components of the Self, according to Prebble et al. (2013).

##### **4.1. Henry's loss of Self**

Henry had an unexpected neuropsychological profile due to the fact that patients with a mild stage of AD are usually able to remember some personal past events, though with less detail than healthy elderly people, in a semanticized form (e.g. Addis et al., 2009; Addis & Tippett, 2004; Gilboa et al., 2005; Irish et al., 2011; Philippi et al., 2012; Philippi et al., 2015; Piolino et al., 2003). This complete lack of personal memory was especially unexpected for this MCI stage of the disease (e.g., for studies in MCI patients, see Donix et al., 2009; Irish et al., 2010; Leyhe et al., 2009; Matura et al., 2012; Tramonì et al., 2012). Ideally, we should have confronted the patient with pictures of personal events to test his recognition. The patient knew some personal semantic information but his score on our PS questionnaire was weak, though only significantly deficient compared healthy elderly controls, not to matched AD patients. This lack of significance is likely due to the small size of the AD group and possibly to a low sensitivity of our homemade PS questionnaire. Regarding, his Self-concept, Henry was unable to produce any 'I am' statements, whereas such personal trait knowledge is thought to be more resilient than autobiographical memories in amnesic syndromes (Klein et al., 1996, 2002; Tulving, 1993). To overcome potential generative search deficits (Naylor & Clare, 2008), we specifically changed the instructions of the TST by cueing different possible categories of responses and prompting the patient with different examples for each category. Moreover, Henry had normal scores in fluency tasks

and denomination, which makes it unlikely that his failure on the TST was due to executive or general semantic deficit. Conversely, Henry's scores on the identity component of the TSCS-II were not significantly different than control groups. We have noticed that this scale tends to elicit the same profile of response in a majority of participants and Henry answered the questionnaire according to social expectations (e.g. "relatively attractive", "honest", "member of a happy family"). This scale is more likely to reflect the fact that one has a strong character (degree of certainty) and a positive self-perception (valence of Self), rather reflecting preserved knowledge of one's personal characteristics. Preferably, we would have compared his judgments of personality traits to his relative's (Klein et al., 2003). Regarding personality change, the modified IOWA scale also revealed an unusual result for this stage of the disease, according to his spouse's rating. Overall, for the MCI stage of AD, the patient had no particularly noticeable temporal lobe atrophy, which is critical for the episodic and semantic components of autobiographical memory (Gilboa et al., 2005; Philippi et al., 2015), as well as for Self-knowledge (Renoult et al., 2012). We therefore postulate that the degradation of these components of the Self was due to deficient self-referential processes rather than deficient mnemonic processes. The MPFC region was logically identified as a potential key region.

#### **4.2. MPFC and the Self**

Concordant with the visual assessment of the MRI, which showed disproportionate atrophy within the cortical midline, Henry had a specifically marked atrophy within the MPFC (BA10&11). This region was previously suggested as a key region for the Self, namely a common area for episodic autobiographical memory and the sense of Self, as suggested by previous case studies of patients with prefrontal lesions (B. Levine et al., 1999; Stuss & Levine, 2002). This region has been highlighted during fMRI activation studies in healthy subjects involving self-related tasks (review in Martinelli et al., 2013; Northoff et al., 2006; van der Meer et al., 2010), for both autobiographical memories (e.g. Addis, Moscovitch, et al., 2004; Botzung et al., 2008; Conway et al., 1999; Gilboa et al., 2004; B. Levine et al., 2004; Maguire & Frith, 2003b; Maguire & Mummery, 1999; Ryan et al., 2001) including semanticized forms of autobiographical memories (Addis, McIntosh, et al., 2004; Addis, Moscovitch, et al., 2004; Kalenzaga et al., 2014; B. Levine et al., 2004; Maguire & Frith, 2003a; Maguire & Mummery, 1999), and Self-concept (Craik et al., 1999; Fossati et al., 2004; Gutchess et al., 2007; Heatherton et al., 2006; Jenkins et al., 2008; Johnson et al., 2002; Kelley et al., 2002; Kircher et al., 2000; Lou et al., 2004; Macrae et al., 2004; Modinos et al., 2009; Ochsner et al., 2005; Pfeifer et al., 2007; Schmitz et al., 2004; Zhu et al., 2007). The MPFC was highlighted as a key region to sustain the sense of Self as it was illustrated by D'Argembeau et al. (2005; 2008; 2012) for personal significance. This region has already been implicated in AD for autonoetic consciousness during anterograde memory, metacognitive judgments, and more generally, anosognosia (Perrotin et al., 2015; Salmon et al., 2006; Schnyer et al., 2005; Vogel

et al., 2005). The MPFC is also a core region of the default mode network (Buckner et al., 2008), whose functional connectivity is usually diminished during early stages of AD (Greicius et al., 2004), rather than being atrophied. Yet, a disproportionate atrophy of the MPFC was observed in our case study, which we suggest could be responsible for altered subjective sense of Self ('Self-awareness'). Indeed, Henry's neuropsychological profile fits well with Prebble et al's hypothesis (2013) that altered subjective sense of Self at the present moment leads to a deficit in auto-noetic consciousness and to a deficit in episodic autobiographical memory, and finally to the breakdown of all other Self components. The MPFC therefore appears to be a key region to support subjective sense of Self.

#### **4.3. Insular cortex and the Self**

Most interestingly, aside from the MPFC, Henry also had a disproportionate atrophy within the insular cortex. This region is usually associated with interoceptive awareness (Critchley et al., 2004) and emotional integration through 'feelings from the body' (Craig, 2004). The insular cortex is highly connected to the ventral MPFC (Craig, 2002) and appears as a key region for the Self (Northoff et al., 2006; van der Meer et al., 2010), representing the bodily state of the organism and supporting the sense of agency and ownership associated to more basic forms of Self (Damasio, 1998, 2003; Gallagher, 2000). These basic forms of Self are referred to as 'protoself' by Damasio (1998, 2003), which correspond to the bodily Self devoid of a conscious representation and more or less corresponds to the 'minimal Self' proposed by Gallagher (2000). Regarding the bodily Self, insular activity was highlighted during tasks involving the attribution of body parts and actions to oneself (Farrer et al., 2003; Farrer & Frith, 2002), as well as awareness of body dysfunction in lesion studies (Karnath et al., 2005). The insular cortex has also been implicated in higher level Self-related tasks (Johnson et al., 2005; Kircher et al., 2000; Modinos et al., 2009; Ruby & Decety, 2001; Schmitz & Johnson, 2006), including autobiographical memory (Fink et al., 1996; Gilboa et al., 2004), as was previously found in a correlational study in AD by our group (Philippi et al., 2012). Together with the MPFC, the lesion of the insular cortex could contribute to the breakdown of the subjective sense of Self in Henry and trigger consecutive collapses of all other Self components according to the model of Prebble et al. (2013). Note that the anterior part of the insula is more usually involved, which appeared atrophied upon visual assessment of Henry's MRI, whereas only the posterior area seemed significantly atrophied in the volumetric analysis, although this is likely due to the small sample size of our control group. Overall, the atrophy in Henry's brain was not restricted to the clusters observed in the statistical analyses, though further involves the global cortical midline and global insular cortex in such a diffuse disease.

**Conclusion:** Even though we did not find focal lesions in our case study and our statistical analyses were limited by the small sample size of the control populations, it still contributes to the understanding of the Self-construct and attempts to tackle its neuro-anatomical substrates. Henry has

an atypical and exceptional initial presentation of AD, with an altered Self-component, exemplified by autobiographical memory, Self-concept, and Self-awareness, as illustrated by unusual anosognosia and poor metacognitive abilities. The degradation of the Self is not accounted for by deficient mnemonic processes, which should be relatively preserved at the MCI stage of the disease, especially with such a sparse temporal lobe atrophy. Given the fact that Henry had a specific atrophy within the MPFC and insular cortex, we postulate that the alteration of the different components of Self is mediated by the breakdown of the subjective sense of Self supported by these regions. In accordance with Prebble et al.'s model (2013), the subjective sense of Self would thus constitute a prerequisite to the other higher level components, such as autobiographical memory and conceptual Self.

**Acknowledgements:** we are grateful to the patients and their relatives for participating into the study, as well as the healthy controls participants and some of their relatives. We would like to thank Lilianne for her insightful input on the interpretation of this case. We are grateful to Catherine Demuynck, Pierre Antony, Catherine Martin-Hunyadi, Marie Noblet-Dick, Martial Malaret, Dominique Wittersheim, Marjorie Fritsch, Frederic Ostre, Cindy Mathis and the “Centre d’investigation Clinique” for their help in recruiting patients and healthy volunteers. We also thank Cindy Schmitz, Melanie Stackfleth, Barbara Jung, Laetitia Berly and Ouafaa Aberkane for their technical support. This study was possible thanks to a position given by the French “Fondation Alzheimer” to NP and a grant “Appel à projets Jeunes Chercheurs” (APJ) from GIRCI Est - 2012.

## References

- Addis, D. R., McIntosh, A. R., Moscovitch, M., Crawley, A. P., & McAndrews, M. P. (2004). Characterizing spatial and temporal features of autobiographical memory retrieval networks: a partial least squares approach. *Neuroimage*, 23(4), 1460-1471. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.08.007
- Addis, D. R., Moscovitch, M., Crawley, A. P., & McAndrews, M. P. (2004). Recollective qualities modulate hippocampal activation during autobiographical memory retrieval. *Hippocampus*, 14(6), 752-762. doi:10.1002/hipo.10215
- Addis, D. R., Sacchetti, D. C., Ally, B. A., Budson, A. E., & Schacter, D. L. (2009). Episodic simulation of future events is impaired in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 47(12), 2660-2671.
- Addis, D. R., & Tippett, L. J. (2004). Memory of myself: autobiographical memory and identity in Alzheimer's disease. *Memory*, 12(1), 56-74.
- 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 : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Biringer, F., & Anderson, J. R. (1992). Self-recognition in Alzheimer's disease: a mirror and video study. *Journal of Gerontology*, 47(6), P385-388.

- Blagov, P. S., & Singer, J. A. (2004). Four dimensions of self-defining memories (specificity, meaning, content, and affect) and their relationships to self-restraint, distress, and repressive defensiveness. *Journal of Personality, 72*(3), 481-511. doi:10.1111/j.0022-3506.2004.00270.x
- Botzung, A., Denkova, E., Ciuciu, P., Scheiber, C., & Manning, L. (2008). The neural bases of the constructive nature of autobiographical memories studied with a self-paced fMRI design. *Memory, 16*(4), 351-363. doi:10.1080/09658210801931222
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1124*, 1-38. doi:10.1196/annals.1440.011
- Cabeza, R., Prince, S. E., Daselaar, S. M., Greenberg, D. L., Budde, M., Dolcos, F., . . . Rubin, D. C. (2004). Brain activity during episodic retrieval of autobiographical and laboratory events: an fMRI study using a novel photo paradigm. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16*(9), 1583-1594.
- Caddell, L. S., & Clare, L. (2011). I'm still the same person: The impact of early-stage dementia on identity. *Dementia, 2011*(10), 379-398.
- Clare, L. (2003). Managing threats to self: awareness in early stage Alzheimer's disease. *Social Science and Medicine, 57*(6), 1017-1029.
- Cohen-Mansfield, J., Parpura-Gill, A., & Golander, H. (2006). Salience of self-identity roles in persons with dementia: differences in perceptions among elderly persons, family members and caregivers. *Social Science and Medicine, 62*(3), 745-757. doi:10.1016/j.socscimed.2005.06.031
- Conway, M. A. (2005). Memory and the self. *Journal of Memory and Language, 53*(4), 594-628.
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review, 107*(2), 261-288.
- Conway, M. A., Turk, D. J., Miller, S. L., Logan, J., Nebes, R. D., Meltzer, C. C., & Becker, J. T. (1999). A positron emission tomography (PET) study of autobiographical memory retrieval. *Memory, 7*(5-6), 679-702.
- Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? *Nature reviews. Neuroscience, 3*(2), 153-160. doi:10.1038/nrn726
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature reviews. Neuroscience, 3*(8), 655-666. doi:10.1038/nrn894
- Craig, A. D. (2004). Human feelings: why are some more aware than others? *Trends in cognitive sciences, 8*(6), 239-241. doi:10.1016/j.tics.2004.04.004
- Craik, F. I. M., Moroz, T. M., Moscovitch, M., Stuss, D. T., Winocur, G., Tulving, E., & Kapur, S. (1999). In search of the Self: A Positron Emission Tomography Study. *Psychological science, 10*(1), 26-34.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience, 7*(2), 189-195. doi:10.1038/nn1176
- D'Argembeau, A. (2013). On the role of the ventromedial prefrontal cortex in self-processing: the valuation hypothesis. *Frontiers in human neuroscience, 7*, 372. doi:10.3389/fnhum.2013.00372
- D'Argembeau, A., Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Del Fiore, G., Degueldre, C., . . . Salmon, E. (2005). Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage, 25*(2), 616-624. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.11.048
- D'Argembeau, A., Feyers, D., Majerus, S., Collette, F., Van der Linden, M., Maquet, P., & Salmon, E. (2008). Self-reflection across time: cortical midline structures differentiate between present and past selves. *Soc Cogn Affect Neurosci, 3*(3), 244-252. doi:10.1093/scan/nsn020
- D'Argembeau, A., Jedidi, H., Baiteau, E., Bahri, M., Phillips, C., & Salmon, E. (2012). Valuing one's self: medial prefrontal involvement in epistemic and emotive investments in self-views. *Cerebral Cortex, 22*(3), 659-667. doi:10.1093/cercor/bhr144

- Damasio, A. R. (1998). Investigating the biology of consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 353(1377), 1879-1882. doi:10.1098/rstb.1998.0339
- Damasio, A. R. (2003). Feelings of emotion and the self. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1001, 253-261.
- Deloche, G., & Hannequin, D. (1997). *Test de dénomination orale d'images : DO 80*. Paris: Les Editions du Centre de psychologie appliquée.
- Donix, M., Brons, C., Jurjanz, L., Poettrich, K., Winiecki, P., & Holthoff, V. A. (2009). Overgenerality of autobiographical memory in people with amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(1), 22-27. doi:acp098 [pii]10.1093/arclin/acp098
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., . . . Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet neurology*, 13(6), 614-629. doi:10.1016/S1474-4422(14)70090-0
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626.
- Farrer, C., Franck, N., Georgieff, N., Frith, C. D., Decety, J., & Jeannerod, M. (2003). Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *Neuroimage*, 18(2), 324-333.
- Farrer, C., & Frith, C. D. (2002). Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage*, 15(3), 596-603. doi:10.1006/nimg.2001.1009
- Fazio, S., & Mitchell, D. B. (2009). Persistence of self in individuals with Alzheimer's disease. *Dementia*, 8(1), 39-59.
- Fink, G. R., Markowitsch, H. J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J., & Heiss, W. D. (1996). Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 16(13), 4275-4282.
- Fitts, W. H., & Warren, W. L. (1996). *Tennessee Self-Concept Scale (2nd edn.)*. Los Angeles, C. A.: Western Psychological Services.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Fossati, P., Hevenor, S. J., Lepage, M., Graham, S. J., Grady, C., Keightley, M. L., . . . Mayberg, H. (2004). Distributed self in episodic memory: neural correlates of successful retrieval of self-encoded positive and negative personality traits. *Neuroimage*, 22(4), 1596-1604. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.034
- Gallagher, I. I. (2000). Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends in cognitive sciences*, 4(1), 14-21.
- Gardiner, J. M., Ramponi, C., & Richardson-Klavehn, A. (1998). Experiences of remembering, knowing, and guessing. *Conscious Cogn*, 7(1), 1-26. doi:10.1006/ccog.1997.0321
- Gilboa, A. (2004). Autobiographical and episodic memory--one and the same? Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 42(10), 1336-1349. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.014 S0028393204000636 [pii]
- Gilboa, A., Ramirez, J., Kohler, S., Westmacott, R., Black, S. E., & Moscovitch, M. (2005). Retrieval of autobiographical memory in Alzheimer's disease: relation to volumes of medial temporal lobe and other structures. *Hippocampus*, 15(4), 535-550. doi:10.1002/hipo.20090
- Gilboa, A., Winocur, G., Grady, C. L., Hevenor, S. J., & Moscovitch, M. (2004). Remembering our past: functional neuroanatomy of recollection of recent and very remote personal events. *Cerebral Cortex*, 14(11), 1214-1225. doi:10.1093/cercor/bhh082
- Goul, W. R., & Brown, M. (1970). Effects of age and intelligence on trail making test performance and validity. *Percept Mot Skills*, 30(1), 319-326. doi:10.2466/pms.1970.30.1.319

- Graham, K. S., Lee, A. C., Brett, M., & Patterson, K. (2003). The neural basis of autobiographical and semantic memory: new evidence from three PET studies. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3(3), 234-254.
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(13), 4637-4642. doi:10.1073/pnas.0308627101
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), 900-903.
- Gutchess, A. H., Kensinger, E. A., & Schacter, D. L. (2007). Aging, self-referencing, and medial prefrontal cortex. *Soc Neurosci*, 2(2), 117-133. doi:10.1080/17470910701399029
- Harrison, B. E., Therrien, B. A., & Giordani, B. J. (2005). Alzheimer's disease behaviors from past self-identities: an exploration of the memory and cognitive features. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 20(4), 248-254.
- Heatherton, T. F., Wyland, C. L., Macrae, C. N., Demos, K. E., Denny, B. T., & Kelley, W. M. (2006). Medial prefrontal activity differentiates self from close others. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 1(1), 18-25. doi:10.1093/scan/nsi001
- Hehman, J., German, T. P., & Klein, S. B. (2005). Impaired self-recognition from recent photographs in a case of late-stage Alzheimer's disease. *Social Cognition*, 23, 116-121.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140, 566-572.
- Irish, M., Lawlor, B. A., O'Mara, S. M., & Coen, R. F. (2010). Exploring the recollective experience during autobiographical memory retrieval in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(3), 546-555. doi:S1355617710000172 [pii] 10.1017/S1355617710000172
- Irish, M., Lawlor, B. A., O'Mara, S. M., & Coen, R. F. (2011). Impaired capacity for auto-nostalgia during autobiographical event recall in mild Alzheimer's disease. *Cortex*, 47(2), 236-249. doi:S0010-9452(10)00026-2 [pii] 10.1016/j.cortex.2010.01.002
- Jenkins, A. C., Macrae, C. N., & Mitchell, J. P. (2008). Repetition suppression of ventromedial prefrontal activity during judgments of self and others. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(11), 4507-4512. doi:10.1073/pnas.0708785105
- Johnson, S. C., Baxter, L. C., Wilder, L. S., Pipe, J. G., Heiserman, J. E., & Prigatano, G. P. (2002). Neural correlates of self-reflection. *Brain : a journal of neurology*, 125(Pt 8), 1808-1814.
- Johnson, S. C., Schmitz, T. W., Kawahara-Baccus, T. N., Rowley, H. A., Alexander, A. L., Lee, J., & Davidson, R. J. (2005). The cerebral response during subjective choice with and without self-reference. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(12), 1897-1906. doi:10.1162/089892905775008607
- Juillerat, A. C., Peter-Favre, C., & Van der Linden, M. (1998). *Adaptation française de l'échelle d'Iowa des Changements de Personnalité*. Geneva, Switzerland.
- Kalenzaga, S., Sperduti, M., Anssens, A., Martinelli, P., Devauchelle, A. D., Gallarda, T., . . . Piolino, P. (2014). Episodic memory and self-reference via semantic autobiographical memory: insights from an fMRI study in younger and older adults. *Front Behav Neurosci*, 8, 449. doi:10.3389/fnbeh.2014.00449
- Karnath, H. O., Baier, B., & Nagele, T. (2005). Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex? *Journal of Neuroscience*, 25(31), 7134-7138. doi:10.1523/JNEUROSCI.1590-05.2005
- Kelley, W. M., Macrae, C. N., Wyland, C. L., Caglar, S., Inati, S., & Heatherton, T. F. (2002). Finding the self? An event-related fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(5), 785-794. doi:10.1162/08989290260138672
- Kircher, T. T., Senior, C., Phillips, M. L., Benson, P. J., Bullmore, E. T., Brammer, M., . . . David, A. S. (2000). Towards a functional neuroanatomy of self processing: effects of faces and words. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 10(1-2), 133-144.

- Klein, S. B. (2010). The self: as a construct in psychology and neuropsychological evidence for its multiplicity. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 1(2), 172-183. doi:10.1002/wcs.25
- Klein, S. B., Cosmides, L., & Costabile, K. A. (2003). Preserved knowledge of Self in a case of Alzheimer's dementia. *Social Cognition*, 21(2), 157-165.
- Klein, S. B., & Gangi, C. E. (2010). The multiplicity of self: neuropsychological evidence and its implications for the self as a construct in psychological research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 1-15. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05441.x
- Klein, S. B., & Lax, M. L. (2010). The unanticipated resilience of trait self-knowledge in the face of neural damage. *Memory*, 18(8), 918-948. doi:10.1080/09658211.2010.524651
- Klein, S. B., Loftus, J., & Kihlstrom, J. F. (1996). Self-knowledge of an amnesic patient: toward a neuropsychology of personality and social psychology. *Journal of Experimental Psychology: General*, 125(3), 250-260.
- Klein, S. B., Loftus, J., & Kihlstrom, J. F. (2002). Memory and temporal experience: The effects of episodic memory loss on an amnesic patient's ability to remember the past and imagine the future. *Social Cognition*, 20(5), 353-379.
- Kopelman, M. D., Wilson, B. A., & Baddeley, A. D. (1989). The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(5), 724-744.
- Kuhn, M. H., & McPartland, T. S. (1954). An empirical investigation of self-attitudes. *American Sociological Review*, 19(1), 68-76.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9(3), 179-186.
- Levine, B., Freedman, M., Dawson, D., Black, S., & Stuss, D. T. (1999). Ventral frontal contribution to self-regulation: Convergence of episodic memory and inhibition. *Neurocase*, 5(3), 263-275.
- Levine, B., Svoboda, E., Hay, J. F., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2002). Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychology and Aging*, 17(4), 677-689.
- Levine, B., Turner, G. R., Tisserand, D., Hevenor, S. J., Graham, S. J., & McIntosh, A. R. (2004). The functional neuroanatomy of episodic and semantic autobiographical remembering: a prospective functional MRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(9), 1633-1646. doi:10.1162/0898929042568587
- Leyhe, T., Muller, S., Milian, M., Eschweiler, G. W., & Saur, R. (2009). Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 47(12), 2464-2469. doi:S0028-3932(09)00179-1 [pii]10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.018
- Lou, H. C., Luber, B., Crupain, M., Keenan, J. P., Nowak, M., Kjaer, T. W., . . . Lisanby, S. H. (2004). Parietal cortex and representation of the mental Self. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(17), 6827-6832. doi:10.1073/pnas.0400049101
- Macrae, C. N., Moran, J. M., Heatherton, T. F., Banfield, J. F., & Kelley, W. M. (2004). Medial prefrontal activity predicts memory for self. *Cerebral Cortex*, 14(6), 647-654. doi:10.1093/cercor/bhh025
- Maguire, E. A., & Frith, C. D. (2003a). Aging affects the engagement of the hippocampus during autobiographical memory retrieval. *Brain : a journal of neurology*, 126(Pt 7), 1511-1523. doi:10.1093/brain/awg157
- Maguire, E. A., & Frith, C. D. (2003b). Lateral asymmetry in the hippocampal response to the remoteness of autobiographical memories. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(12), 5302-5307.
- Maguire, E. A., & Mummery, C. J. (1999). Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography. *Hippocampus*, 9(1), 54-61. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:1<54::AID-HIPO6>3.0.CO;2-O



- Mahieux-Laurent, F., Fabre, C., Galbrun, E., Dubrulle, A., Moroni, C., & groupe de réflexion sur les praxies du, C. I.-d.-F. S. (2009). [Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419 controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients]. *Revue Neurologique*, *165*(6-7), 560-567. doi:10.1016/j.neurol.2008.11.016
- Martinelli, P., Anssens, A., Sperduti, M., & Piolino, P. (2012). The Influence of Normal Aging and Alzheimer's Disease in Autobiographical Memory Highly Related to the Self. *Neuropsychology*. doi:10.1037/a0030453
- Martinelli, P., Sperduti, M., & Piolino, P. (2013). Neural substrates of the self-memory system: new insights from a meta-analysis. *Human Brain Mapping*, *34*(7), 1515-1529. doi:10.1002/hbm.22008
- Matura, S., Muth, K., Magerkurth, J., Walter, H., Klein, J., Haenschel, C., & Pantel, J. (2012). Neural correlates of autobiographical memory in amnesic Mild Cognitive Impairment. *Psychiatry Research*, *201*(2), 159-167. doi:10.1016/j.psychres.2011.06.007
- Michon, A., Deweer, B., Pillon, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *57*(7), 805-809.
- Modinos, G., Ormel, J., & Aleman, A. (2009). Activation of anterior insula during self-reflection. *PLoS ONE*, *4*(2), e4618. doi:10.1371/journal.pone.0004618
- Moroney, J. T., Bagiella, E., Desmond, D. W., Hachinski, V. C., Molsa, P. K., Gustafson, L., . . . Tatemichi, T. K. (1997). Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology*, *49*(4), 1096-1105.
- Morris, R. G., & Mograbi, D. C. (2013). Anosognosia, autobiographical memory and self knowledge in Alzheimer's disease. *Cortex*, *49*(6), 1553-1565. doi:10.1016/j.cortex.2012.09.006
- Naylor, E., & Clare, L. (2008). Awareness of memory functioning, autobiographical memory and identity in early-stage dementia. *Neuropsychol Rehabil*, *18*(5-6), 590-606. doi:10.1080/09602010701608681
- Northoff, G., Heinzel, A., de Greck, M., Berman, F., Dobrowolny, H., & Panksepp, J. (2006). Self-referential processing in our brain—a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage*, *31*(1), 440-457. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.002
- Ochsner, K. N., Beer, J. S., Robertson, E. R., Cooper, J. C., Gabrieli, J. D., Kihlstrom, J. F., & D'Esposito, M. (2005). The neural correlates of direct and reflected self-knowledge. *Neuroimage*, *28*(4), 797-814. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.06.069
- Perrotin, A., Desgranges, B., Landeau, B., Mezenge, F., La Joie, R., Egret, S., . . . Chetelat, G. (2015). Anosognosia in Alzheimer disease: Disconnection between memory and self-related brain networks. *Annals of Neurology*, *78*(3), 477-486. doi:10.1002/ana.24462
- Pfeifer, J. H., Lieberman, M. D., & Dapretto, M. (2007). "I know you are but what am I?": neural bases of self- and social knowledge retrieval in children and adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(8), 1323-1337. doi:10.1162/jocn.2007.19.8.1323
- Philippi, N., Noblet, V., Botzung, A., Despres, O., Renard, F., Sfikas, G., . . . Blanc, F. (2012). MRI-Based Volumetry Correlates of Autobiographical Memory in Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, *7*(10), e46200. doi:10.1371/journal.pone.0046200
- Philippi, N., Rousseau, F., Noblet, V., Botzung, A., Despres, O., Cretin, B., . . . Manning, L. (2015). Different Temporal Patterns of Specific and General Autobiographical Memories across the Lifespan in Alzheimer's Disease. *Behav Neurol*, *2015*, 963460. doi:10.1155/2015/963460
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevee, C., De la Sayette, V., & Eustache, F. (2003). Autobiographical memory and autonoetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, *126*(Pt 10), 2203-2219. doi:10.1093/brain/awg222 awg222 [pii]
- Prebble, S. C., Addis, D. R., & Tippett, L. J. (2013). Autobiographical memory and sense of self. *Psychological Bulletin*, *139*(4), 815-840. doi:10.1037/a0030146

- Rankin, K. P., Baldwin, E., Pace-Savitsky, C., Kramer, J. H., & Miller, B. L. (2005). Self awareness and personality change in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(5), 632-639. doi:10.1136/jnnp.2004.042879
- Renoult, L., Davidson, P. S., Palombo, D. J., Moscovitch, M., & Levine, B. (2012). Personal semantics: at the crossroads of semantic and episodic memory. *Trends in cognitive sciences*, 16(11), 550-558. doi:10.1016/j.tics.2012.09.003
- Rhee, E., Uleman, J. S., Lee, H. K., & Roman, R. J. (1995). Spontaneous self-descriptions and ethnic identities in individualistic and collectivistic cultures. *Journal of Personality and Social Psychology*, 69(1), 142-152.
- Rosen, H. J. (2011). Anosognosia in neurodegenerative disease. *Neurocase*, 17(3), 231-241. doi:10.1080/13554794.2010.522588
- Ruby, P., Collette, F., D'Argembeau, A., Peters, F., Degueldre, C., Balteau, E., . . . Salmon, E. (2009). Perspective taking to assess self-personality: what's modified in Alzheimer's disease? *Neurobiology of Aging*, 30(10), 1637-1651. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.014
- Ruby, P., & Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nature Neuroscience*, 4(5), 546-550. doi:10.1038/87510
- Ryan, L., Nadel, L., Keil, K., Putnam, K., Schnyer, D., Trouard, T., & Moscovitch, M. (2001). Hippocampal complex and retrieval of recent and very remote autobiographical memories: evidence from functional magnetic resonance imaging in neurologically intact people. *Hippocampus*, 11(6), 707-714. doi:10.1002/hipo.1086
- Salmon, E., Perani, D., Herholz, K., Marique, P., Kalbe, E., Holthoff, V., . . . Garraux, G. (2006). Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 27(7), 588-597. doi:10.1002/hbm.20203
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., . . . Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(10), 967-972.
- Schmitz, T. W., & Johnson, S. C. (2006). Self-appraisal decisions evoke dissociated dorsal-ventral aMPFC networks. *Neuroimage*, 30(3), 1050-1058. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.10.030
- Schmitz, T. W., Kawahara-Baccus, T. N., & Johnson, S. C. (2004). Metacognitive evaluation, self-relevance, and the right prefrontal cortex. *Neuroimage*, 22(2), 941-947. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.02.018
- Schnyer, D. M., Nicholls, L., & Verfaellie, M. (2005). The role of VMPC in metamemorial judgments of content retrievability. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(5), 832-846. doi:10.1162/0898929053747694
- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale : recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol*, 5, 165-172.
- Singer, J. A., & Blagov, P. S. (2000). *Classification system and scoring manual for self defining memories*. Paper presented at the Meeting of the Society for Applied Research on Memory and Cognition, Miami Beach, FL.
- Souchay, C. (2007). Metamemory in Alzheimer's disease. *Cortex*, 43(7), 987-1003.
- Starkstein, S. E. (2014). Anosognosia in Alzheimer's disease: diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. *Cortex*, 61, 64-73. doi:10.1016/j.cortex.2014.07.019
- Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 53, 401-433. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135220
- Svoboda, E., McKinnon, M. C., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44(12), 2189-2208. doi:S0028-3932(06)00209-0 [pii] 10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023
- Thurstone, L. L., & Thurstone, T. G. (1964). *Manuel d'application de la batterie factorielle P.M.A (primary mental activities)*. *Adaptation française du Centre de Psychologie Appliquée*. (2d ed.). Paris: CPA.

- Tramoni, E., Felician, O., Koric, L., Balzamo, M., Joubert, S., & Ceccaldi, M. (2012). Alteration of autobiographical memory in amnesic mild cognitive impairment. *Cortex*, 48(10), 1310-1319. doi:10.1016/j.cortex.2011.09.002
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology* 26, 1-12.
- Tulving, E. (1993). Self-knowledge of an amnesic individual is represented abstractly. In T. K. R. S. W. Srull, Eds. (Ed.), *Advances in Social Cognition* (Vol. 5, pp. 147-156). Hillsdale, NJ.: Erlbaum. .
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1-25. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Tulving, E. (2005). *Episodic memory and autonoesis: Uniquely human?* (Oxford University Press ed.). NewYork: Oxford University Press.
- van der Meer, L., Costafreda, S., Aleman, A., & David, A. S. (2010). Self-reflection and the brain: a theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(6), 935-946. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.12.004
- Vogel, A., Hasselbalch, S. G., Gade, A., Ziebell, M., & Waldemar, G. (2005). Cognitive and functional neuroimaging correlate for anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(3), 238-246. doi:10.1002/gps.1272
- Warrington, E. K. (1984). *Recognition Memory Test* (NFER-Nelson ed.). Windsor.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler adult intelligence scale*, (3d ed.). Paris: Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Wilson, B. A., Kopelman, M., & Kapur, N. (2008). Prominent and persistent loss of past awareness in amnesia: delusion, impaired consciousness or coping strategy? *Neuropsychol Rehabil*, 18(5-6), 527-540. doi:10.1080/09602010802141889
- Zhu, Y., Zhang, L., Fan, J., & Han, S. (2007). Neural basis of cultural influence on self-representation. *Neuroimage*, 34(3), 1310-1316. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.047

## II.2. Etude des souvenirs définissant-le-soi dans la maladie d'Alzheimer (*Synopsis*)

Dans la première partie sur la Mab dans la MA nous avons mis en évidence que les souvenirs sémantisés étaient relativement préservés aux stades débutants de MA, mais que les souvenirs émotionnels étaient moins nombreux, avec cependant un niveau de détail conservé pour les souvenirs émotionnels préservés. Les souvenirs marquants (SDMs) sont des souvenirs à la fois associés à des émotions intenses (Blagov & Singer, 2004) et aux processus de sémantisation (Singer & Blagov, 2004). En effet, ces souvenirs sont typiquement repensés et répétés maintes fois, réinterprétés et intégrés avec d'autres souvenirs dans l'histoire de vie des individus (Pasupathi et al., 2007). L'intégration de ces souvenirs (« meaning-making ») qui en découle, est un processus narratif susceptible d'alimenter le Self-conceptuel (Conway et al., 2004 ; Prebble et al., 2013). C'est sur le lien entre processus d'intégration et Self-conceptuel que nous avons voulu centrer le présent travail.

Nous avons inclus dans cette étude 15 patients et 15 sujets sains appariés. Les participants devaient trouver jusqu'à cinq SDMs, ce pour quoi ils avaient au moins une semaine avant l'entretien. Lors de l'entretien, différentes dimensions ont été évaluées : la spécificité, la composante émotionnelle, et l'intégration spontanée et explicite. Parallèlement, différents aspects du SC ont été mesurés à l'aide du TST (force et complexité) et du TSCS-II (valence et certitude). Nous avons montré que les patients, par comparaison aux sujets contrôles arrivaient moins souvent à donner un sens à leurs souvenirs, en particulier à les intégrer à leur Self, comme l'avait préalablement suggérée l'étude de El Haj et al. (2015). De plus, certains aspects de leur SC étaient détériorés puisqu'ils produisaient moins de réponses au TST (force du Self) et celles appartenaient à un nombre plus restreint de catégories (complexité du Self). Finalement, des corrélations entre SC et capacités d'intégration ont été mises en évidence. Par ailleurs, les SDMs produits par les patients n'étaient pas moins nombreux et spécifique, contrairement à l'étude de Martinelli et al. (2013), où les patients étaient à des stades plus avancés. Il en était de même pour le contenu émotionnel, suggérant que les émotions pourraient participer à la relative conservation de ces souvenirs.

Cette étude est une des rares études ayant porté sur les SDMs (Martinelli et al., PONE 2013) et sur le processus d'intégration (El Haj et al., 2015). Elle a l'intérêt de mettre en évidence une relative préservation des SDMs chez les patients aux stades débutants de MA, conjointement à un processus d'intégration défaillant. Elle met surtout en évidence le processus d'intégration comme un potentiel lien entre détérioration de la Mab et du SC (Conway et al., 2004). Pour compléter cette étude par rapport au modèle de Prebble et al. (2013), nous nous intéresserons ensuite aux relations entre toutes les composantes du Self, incluant la Mab générale et le sens subjectif de soi (étude II.3.).



## Memories defining the Self in Alzheimer's disease

Hédi Ben Malek<sup>1,2\*</sup>, Nathalie Philippi<sup>1,3,4,5\*</sup>, Anne Botzung<sup>3,4,7</sup>, Benjamin Cretin<sup>3,4</sup>, Fabrice Berna<sup>1,6</sup>,  
Liliann Manning<sup>1</sup> and Frédéric Blanc<sup>4,5,7</sup>

\* These two authors contributed equally to this work

<sup>1</sup> Neuropsychology and Pathophysiology of Schizophrenia (U1114), University of Strasbourg and INSERM, Strasbourg, France

<sup>2</sup> Psychology and Neuroscience of Cognition Research Unit, Department of Psychology, University of Liège, Belgium.

<sup>3</sup> Neuropsychology Unit, Neurology Department, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France.

<sup>4</sup> CMRR (Memory Resources and Research Centre), University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France.

<sup>5</sup> ICube laboratory (UMR 7357) and FMFS, University of Strasbourg and CNRS, Strasbourg, France.

<sup>6</sup> Psychiatry Department, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France.

<sup>7</sup> Geriatrics Department, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France.

### Abstract:

**Background:** There is a debate in the literature as to what extent personal identity or the Self is preserved in Alzheimer's disease (AD). Autobiographical memory deficits in patients in the early stages of AD could contribute to altering their personal identity. However, the nature of the relationship between autobiographical memory deficits and the Self in AD has not been much investigated. In this context, the present study focused on self-defining memories (SDMs), which are memories highly tied to the Self insofar as they help us to define who we are. We aimed to investigate the dimensions of SDMs in early stages of AD and to analyse their relationship with the Self-concept.

**Methods:** Fifteen AD patients (AD group) and 15 healthy elderly subjects (control group) participated in the study. Different dimensions of SDMs were analysed, including their specificity, their emotional content and the participants' ability to extract meaning from their SDMs (meaning-making). Different aspects of the Self-concept were measured by the Twenty Statements Test (TST) (complexity and strength) and the Tennessee Self-Concept Scale (valence and certainty). Inter-group comparisons were performed using a Mann-Whitney U-test and correlation within the AD group using a Spearman test.

**Results:** Some dimensions of SDMs differed between the groups. Compared to the control group, AD patients less frequently extracted meaning from their SDMs and meaning was less frequently tied to the Self. AD patients exhibited a deterioration in some aspects of the Self-concept (i.e. complexity and strength), though some other components still persisted (i.e. valence and certainty). Correlations analysis showed that the impaired integrative meaning in the AD group was related to changes in Self-concept, as reflected by the complexity and strength of Self measured by the TST.

**Conclusions:** Overall, our findings suggest that integrative meaning acts as a bridge between autobiographical memories and the Self-concept, with reduced integration abilities appearing as a potential mechanism for the deterioration of the Self-concept in AD.

**Key words:** Alzheimer's disease, Self-defining memories, Integrative meaning, Autobiographical memory, Personal identity, Self, Conceptual Self

## Background

Autobiographical memory is thought to be an important component grounding the Self and personal identity (Addis & Tippett, 2004; Conway & Pleydell-Pearce, 2000; Klein & Gangi, 2010; Prebble et al., 2013). Yet, autobiographical memory is typically impaired in Alzheimer's disease (AD) from its early stages (Addis et al., 2009; Addis & Tippett, 2004; Gilboa et al., 2005; Graham & Hodges, 1997; Greene et al., 1995; Irish, Lawlor, et al., 2011; Kopelman et al., 1989; Philippi et al., 2012; Philippi, Rousseau, et al., 2015; Piolino et al., 2003). Moreover, there is a debate in the literature as to what extent the Self and personal identity are preserved in AD patients and regarding the link between their potential degradation and the loss of autobiographical memories (Caddell & Clare, 2010). Indeed, the rare studies to have investigated autobiographical memory and Self interactions in AD found conflicting results (Addis & Tippett, 2004; Martinelli et al., 2013; Naylor & Clare, 2008). In order to investigate this relationship in AD patients, we decided to focus on the association between the Self and a particular subcategory of autobiographical memories that has been described as highly relevant to personal identity, namely self-defining memories (SDMs) (Singer & Moffitt, 1991-92). The general aspects of the Self and identity in AD will firstly be described and then the findings about deficits in autobiographical memory and SDMs will be briefly reviewed.

## The Self in AD

The notion of Self is intuitive since it is universally experienced by acquaintance, though it is difficult to verbalize and operationalize. This term is frequently used interchangeably with *personal identity*. Following a social cognitive view, the Self has been defined as "a complex and multidimensional construct, comprising beliefs, attitudes and information, and providing a schematic framework for information processing" (Naylor & Clare, 2008). As defined by Klein and Gangi (Klein & Gangi, 2010), the Self is multidimensional, composed of multiple functionally independent systems, including episodic memories, personal semantic knowledge, Self-trait knowledge and senses of agency and ownership. In the present study, we will refer to the model recently proposed by Prebble et al. (Prebble et al., 2013). This is a comprehensive model in which the Self is divided into four different components according to two different dimensions: the *subjective* vs. *objective Self* and the *present* vs. *temporally extended Self*. In this model, autobiographical memory is divided into *extended subjective sense of Self* and *objective Self*, which correspond to the episodic and semantic components, respectively. The episodic component only is associated with *autonoetic consciousness* (Tulving, 1985, 2002), which supports the phenomenological continuity, whereas the semantic component yields semantic continuity. The Self-concept consists of the *objective Self* at the *present* moment, and is hypothesized

to be grounded by semanticized forms of autobiographical memories (Prebble et al., 2013).

Caddell and Clare (Caddell & Clare, 2010) reviewed studies that had investigated the Self in AD and other dementias using a variety of approaches, and they found some evidence for a persistence of Self in people in the early to moderate stages of dementia, though some studies reported an alteration of some aspects of the Self. The variability of the results would appear to be due to differences in the severity of the disease, in the aspect of the Self that was being assessed and in the approach used to assess the Self. Moreover, studies are frequently limited by a small sample size, and the different components of the Self are seldom studied altogether. Finally, the inconsistencies among the results might be also explained by the lack of a common definition of the Self and its components. Some case reports of AD patients have highlighted the existence of a preserved premorbid Self-concept (i.e., referring to conceptual self-knowledge and self-images), with some patients able to correctly rate their premorbid personality trait (Klein et al., 2003) or recognize their premorbid self-image on photographs (Hehman et al., 2005). In one study, the authors suggested that the persistence of a premorbid conceptual Self was due to an impaired updating mechanism of semantic self-knowledge (Klein & Gangi, 2010).

Among the studies that tried to tackle the link between some components of the Self in AD patients by using a quantitative approach, Addis and Tippett (Addis & Tippett, 2004) used two different tests, the Twenty Statements Test (TST, (Kuhn & McPartland, 1954)) and the Tennessee Self-Concept Scale (TSCS-II, (Fitts & Warren, 1996)) to assess Self-concept. More specifically, they used the TST to assess the strength (number of statements provided) and complexity (number of categories) of the Self, and the TSCS-II to assess certainty (number of extreme responses) and valence (total score) of the Self. They found that patients in early to moderate stages of AD exhibited a weaker, less concrete, less definite and more negative Self-concept relative to a control group, though the complexity of the Self was less affected. Partially contradicting these results, Martinelli et al. (Martinelli et al., 2012) showed that AD patients' ratings on the same self-descriptive statement questionnaire (i.e. TSCS-II) represented a more definite and more negative Self-concept than healthy elderly and young adults. Overall, these findings suggest that some aspects of Self still persist, while others begin to deteriorate at early stages of the disease.

### **Autobiographical memories and the Self in AD**

The link between the Self and autobiographical memory is highlighted in the model of a *Self-Memory System* proposed by Conway and Pleydell-Pearce ((Conway & Pleydell-Pearce, 2000), see also (Conway, 2005, 2009)), which is the cognitive framework widely accepted in the autobiographical memory literature. It consists of a theoretical three-tiered cognitive model that describes the structure of



autobiographical memory and its relation with the Self. In this model, autobiographical memories are transitory dynamic mental constructions generated from an underlying *autobiographical knowledge base*. The autobiographical knowledge base includes representations from the more abstract to the more concrete: *lifetime periods*, *general events* (semantic components) and *episodic elements* (episodic component, previously referred as *event-specific knowledge* or *details*). The construction of the autobiographical knowledge is encoded, accessed and modulated through the *working Self*, which includes a *goal system* and the *conceptual Self*. Reciprocally, the knowledge base “constrains what the Self is, has been, and can be”.

The existence of an autobiographical memory deficit has been widely demonstrated in AD (Addis et al., 2009; Addis & Tippett, 2004; Barnabe et al., 2012; Cabeza & Nyberg, 2000; Dorrego et al., 1999; Eustache et al., 2004; Graham & Hodges, 1997; Greene & Hodges, 1996; Greene et al., 1995; Irish, Hornberger, et al., 2011; Irish, Lawlor, et al., 2011; Ivanoiu et al., 2004; Kopelman et al., 1989; Leyhe et al., 2009; Moses et al., 2004; Philippi et al., 2012; Philippi, Rousseau, et al., 2015; Piolino et al., 2003; Sartori et al., 2004). The episodic component is primarily affected, while the semantic component is relatively preserved (Addis et al., 2009; Irish, Hornberger, et al., 2011; Irish, Lawlor, et al., 2011; Ivanoiu et al., 2004; Philippi, Rousseau, et al., 2015; Piolino et al., 2003; Sartori et al., 2004). Studies that have empirically examined the relationship between autobiographical memories and the Self have yielded interesting, though conflicting, results. Addis and Tippett (Addis & Tippett, 2004) found some correlations between childhood and early adulthood autobiographical memories as measured by the Autobiographical Memory Interview (AMI, (Kopelman et al., 1989)) and the Autobiographical Fluency Test (Dritschel et al., 1992) on the one hand, and strength or quality of the Self-concept on the other hand, suggesting that some components of identity pertaining to the Self-concept may be directly influenced by autobiographical memory deficits. Using similar material, Naylor and Clare (Naylor & Clare, 2008) failed to replicate these results. They found a trend for a positive association between early adulthood semantic and incident memories and a more definite Self-concept, whereas a negative relationship was found by Addis and Tippett (Addis & Tippett, 2004). Using different autobiographical memory tasks (i.e. autobiographical episodes, personal semantics and SDMs), Martinelli et al. (Martinelli et al., 2012) did not find any significant association between autobiographical memory deficits and measures of Self-concept, as assessed by the TSCS-II. Taken together, these findings suggest that the link between autobiographical memory and the Self has not yet received strong empirical support. In the present study, we wanted to further explore the link between the Self-concept and autobiographical memory, with a particular focus on SDMs and a process that might be involved in this relationship, namely integrative meaning.

### **Self-defining memories in AD**

SDMs are highly relevant to the Self since they relate to the most important events of one's life and are supposed to ground the present conceptual Self (Conway et al., 2004; Prebble et al., 2013; Singer & Blagov, 2004). They are defined as vivid, emotionally intense, repetitively thought about, linked to similar memories and related to enduring concerns or unresolved conflicts (Singer & Moffitt, 1991-92). Integrative meaning is one of the four dimensions identified by Blagov and Singer (Blagov & Singer, 2004), along with specificity, affect and content. Integrative meaning refers to the process of stepping back from the narratives by relating them to lessons about the Self, important relationships or life in general. Integrative meaning allows individuals to integrate their SDMs into an abstract Self-knowledge, giving a sense of how they perceive their identity and providing a better understanding of past events (Blagov & Singer, 2004). The meaning-making process enables memory to affect the Self and "creates a positive feedback loop that gives additional cognitive, affective and motivational value to the memory and reinforces relevant goals" (Blagov & Singer, 2004). Singer et al. (Singer et al., 2007) found that elderly participants' memories were more summarized and less detailed, and more likely to include integrative meaning than the memories of younger participants. The authors therefore suggest that ageing allows one to take distance and extract meaning from the experience together with increased abstraction and reduced specificity of the memories. Integrative meaning is considered as a critical narrative process enabling the transformation of autobiographical memories into abstract conceptual Self-representations (Pasupathi et al., 2007), which might therefore play an important role in forming and maintaining Self-concepts (Prebble et al., 2013). Even though this dimension has not yet been explored in AD, reduced meaning-making abilities would appear to be an interesting hypothesis to account for a weakened Self-concept in AD patients due to difficulty in integrating memories into the Self. Conversely, this mechanism might be critical to preserve some conceptual Self-knowledge during the progression of the disease.

In the only study to have focused on SDMs in AD patients, Martinelli et al. (Martinelli et al., 2012) compared a small group of patients (n=10) with a group of healthy elderly subjects and a group of healthy young adults. Regarding the specificity of the memories, elderly participants produced SDMs which were as specific as those of younger participants, contrary to what was found by Singer et al. (Singer et al., 2007) and to what is usually found in autobiographical memory (e.g. B. Levine et al., 2002; Piolino et al., 2002). Conversely, Martinelli et al. (Martinelli et al., 2012) showed that AD patients reported significantly fewer specific SDMs than healthy elderly and young adults, suggesting the existence of a generalization process in AD patients for SDMs, as is the case for autobiographical memories in general (Addis et al., 2009; Philippi, Rousseau, et al., 2015; Piolino et al., 2003; Singer et

al., 2007). In a study by El Haj et al. (El Haj et al., 2015), self-defining statements were evaluated as one characteristic of memories for which participants were not specifically instructed to find SDMs; the authors found a reduced occurrence of self-defining statements in the patient group compared to the control group. As was the case for healthy elderly participants (Singer et al., 2007), AD patients tended to rate their memories more positively than young participants (Martinelli et al., 2012). Recalling memories in a more positive way can be interpreted as a protective mechanism during normal ageing, allowing the regulation of emotions in order to avoid rumination or distress (Singer et al., 2007). This process appears to be preserved in AD in spite of a less positive valence of the Self on the TSCS-II. Finally, the *content*, which refers to the thematic content of the events and reflects current concerns and goals (Thorne & McLean, 2001), has not yet been studied in AD patients.

**Objectives and hypothesis:** Given that autobiographical memories are affected in AD patients and the link to a potentially altered Self is debated, we were interested in investigating SDMs during early stages of the disease, since they represent memories highly related to the Self. Firstly, we wanted to compare the different dimensions of SDMs between AD patients and healthy elderly subjects, with a particular focus on integrative meaning. In line with the study by Martinelli et al. (Martinelli et al., 2012), we predicted that the SDMs would be less numerous and less specific in an AD group than in the control group. Based upon a previous study that emphasized a deficit in emotional autobiographical memories in AD (Philippi, Botzung, et al., 2015), we also expected to find a reduced affect in AD patients compared to the elderly controls, with more neutral and less intense memories, as well as a reduced reminiscence bump effect. We also hypothesized that SDMs would be less integrated in the AD group than in the control group. The second aim of our study was to investigate the potential link between SDMs and measures of the Self-concept. We predicted that the number of SDMs produced and the meaning-making ability would be correlated to the impairment of Self-concept.

## Methods

### Participants

Fifteen AD patients (AD group) and 15 healthy elderly subjects (control group), matched for age, level of education (with a minimum of 9 years) and gender, participated in the study. A description of the population is presented in Table 1.

Patients were recruited in the memory centre (CMRR) at the University Hospital of Strasbourg, France. The AD group comprised seven female and eight male community-dwelling AD patients between the ages of 65 and 85 years (mean = 74.06, standard deviation (SD) = 5.96). AD diagnosis was

established according to the criteria of Dubois et al. (Dubois et al., 2014), McKhann et al. (McKhann et al., 2011) and Albert et al. (Albert et al., 2011). Each patient disclosed a history of typical progressive cognitive decline with an impairment of episodic memory with no cueing-related improvement (Free and Cued Selective Reminding Test, (Grober et al., 1988)), either isolated or associated with other cognitive changes such as in language, praxis or visuospatial abilities. Evidence of medial temporal lobe atrophy (Barkhof et al., 2007) was found in all patients on MRI images. Moreover, all the patients were found to have positive amyloid biomarkers, either using amyloid PET scanning or cerebrospinal fluid biomarker testing (with a combination of low beta-amyloid 1-42 concentrations (< 500 ng/L), increased total Tau concentrations (> 500 ng/L) and increased phospho-Tau concentrations (> 60 ng/L)). They were in the early stages of dementia, as defined by a score of 20 and over on the Mini-Mental State Examination (MMSE; (Folstein et al., 1975)) and a Clinical Dementia Rating Scale (Hughes et al., 1982) score of 0.5 or 1. Note that the patients with a CDR of 0.5 (7 patients) had preserved social functioning and instrumental activities of daily living and were therefore considered to be at the MCI (mild cognitive impairment) stage of AD (Albert et al., 2011). The mean score on the MMSE in the AD group was 23.07 (SD = 2.15), with a range of 20 to 26. All patients, except one at the MCI stage, were being treated with acetylcholinesterase inhibitor. To be included in the study, the patients were required to be fluent in French. Patients with neurological disorders other than AD, or a history of psychiatric disorders or substance abuse were excluded. The absence of depression was checked using the Geriatric Depression Scale (GDS, (Sheikh & Yesavage, 1986)) (mean = 1.33, SD = 0.78). They all underwent a medical examination, which did not reveal any abnormal neurological examination. Patients underwent a general cognitive assessment including memory (FCSRT, (Grober et al., 1988)), language (DO80, (Deloche & Hannequin, 1997); semantic fluency task, (Thurstone & Thurstone, 1964)), praxic abilities ((Mahieux-Laurent et al., 2009)), executive functioning (FAB, (Dubois et al., 2000); TMT B, (Goul & Brown, 1970)), working memory (digit span, (Wechsler, 1997)) and attention (TMT A, (Goul & Brown, 1970)).

Six female and nine male healthy elderly volunteers constituted the control group. They ranged in age from 65 to 79 years (mean = 72.73, SD = 4.77). The mean score on the MMSE was 28.87 (SD = 0.99), with a range of 27 to 30. Absence of depression was assessed using the GDS (Yesavage & Sheikh, 1986; mean = 0.6, SD = 0.73). Moreover, they had to be fluent in French and had no history of major neurological or psychiatric disease or substance abuse. They all underwent a medical examination, which did not reveal any neurological abnormalities.

All AD patients and controls performed experimental tasks in one session of 2 hours. Participants were invited to have multiple breaks during testing. Informed consent was obtained from all the participants, in the presence of a relative in the case of patients. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Committee.

**Table 1** Demographic characteristics of the AD and control groups

	AD group	Control group	t / chi <sup>2</sup>	p
	Mean (SD)	Mean (SD)		
Age (years)	74.06 (5.96)	72.73 (4.77)	0.68	0.50
Educational level	13 (2.95)	14 (1.89)	- 1.10	0.28
Gender (male/female)	8 / 7	9 / 6	0.14	0.71
MMSE	23.07 (2.15)	28.87 (0.99)	- 9.48	< <b>0.001</b>

AD Alzheimer's disease, SD standard deviation, MMSE Mini Mental State Examination

### Behavioural assessment

#### Self-Defining Memory Task (Blagov & Singer, 2004)

Participants were asked to retrieve and describe 5 SDMs following the instructions of Singer and Blagov (Singer & Blagov, 2000): memories were required to be older than one year, highly vivid, associated with intense (positive or negative) emotions and frequently rehearsed in the mind. Memories had to involve important aspects and concerns of personal life, so that they were often linked to similar memories sharing the same theme or concerns. The instructions were given one week before the test day to allow participants to think deeply about their most important memories (see (Berna et al., 2011)). Caregivers were asked not to help participants retrieve the memories.

**Memory rating:** After freely describing their memories, participants had to rate each memory on several 5-point Likert scales: the *precision* of memory representation (from 1 = vague, to 5 = clear), affective *valence* (from 1 = negative, to 5 = positive) and emotional *intensity* (from 1 = very weak, to 5 = very strong) and *personal importance* (from 1 = not important at all, to 5 = very important) both at the time of the event and during recall, and the *frequency* of thinking about the memory (from 1 = never, to 5 = always) (Wood & Conway, 2006). They also had to indicate whether they actually *remembered* the event or merely *knew* that it had happened, according to the Remember/Know paradigm (Gardiner et al., 1998). To make the response *remember* clearer we specified that it meant that they were able to re-experience the event. Finally, after describing and rating all the memories, participants were asked to explain to what extent each memory defined the person they had become (cued integrative meaning assessment) during a second phase of the test (see (Berna et al., 2011)).

**Memory scoring:** A total of 138 (66 in the AD group, 72 in the control group) SDMs were

collected with a voice recorder and then transcribed. All memories were scored following an adapted version of Singer and Blagov's instructions (Singer & Blagov, 2000) by the two first authors (HBM and NP). In case of disagreement between the two raters, the scoring was discussed until a consensus was reached. Inter-rater reliability was computed for memory specificity and integrative meaning in the two groups of participants.

*Specificity:* A binary score was used in which each memory was coded as specific or non-specific. A memory was considered specific if the event described occurred at a particular place and time and lasted less than 24 hours. Non-specific memories included generic or repeated events, events lasting more than a day or narrations not focused on a particular event. Inter-rater agreement was substantial for memory specificity ( $\kappa = 0.70$ ). Moreover, we added a scoring according to the method used in the Modified Crovitz Test (MCT; (Graham & Hodges, 1997)): generic or repeated events were scored 2 when they were poorly detailed and 3 when they were detailed; specific events were scored 4 when they were poorly detailed and 5 when they were detailed. Inter-rater agreement was good for the scoring according to the MCT method (Krippendorff's alpha ( $\alpha$ ) = 0.78)

*Integrative meaning.* Integrative meaning or meaning-making refers to the process of learning or understanding from the past event (Blagov & Singer, 2004). Individuals can mention statements that tie the memory to an important lesson or theme learned about the Self (i.e. meaning tied to the Self; e.g. *the birth of my son made me a more responsible person*) or to lessons learned about the world and life in general (i.e. meaning not tied to the Self; e.g. *I learned that people are often egocentric*). Moreover, as in Berna et al. (Berna et al., 2011), we decided to distinguish integrative meaning according to whether it was mentioned in a spontaneous or cued manner. The cued meaning was assessed after describing all SDMs by asking the following question: *to what extent does the memory you described define the person you have become?* Three scores were computed: the proportion of spontaneously integrated memories, the proportion of cued integrated memories and the proportion of memories containing meaning tied to the Self. Inter-rater agreement for spontaneous meaning ( $\kappa = 0.89$ ), cued meaning ( $\kappa = 0.79$ ) and meaning tied to the Self ( $\kappa = 0.82$ ) was substantial.

*Content.* An adaptation of the scoring manual of Thorne and McLean (Thorne & McLean, 2001) was used. Memory content was classified into one of the following six categories: (1) *life threatening events* (e.g. death, accidents, diseases), (2) *exploration/recreation* (e.g. hobbies, leisure activities, sports, travelling), (3) *relationships* (e.g. divorce, first love, interpersonal conflict), (4) *achievements* (of physical, material, social or spiritual goals), (5) *guilt/shame*, (6) *unclassified*.

## Self-Concept assessment

### **Twenty Statements Test** (TST; (Kuhn & McPartland, 1954))

The TST requires participants to give 20 statements in response to the question “*Who am I?*”, assessing the integrity of the Self-concept. Participants were asked to write down 20 statements by completing the sentence “I am...”. In order to avoid potential limitations due to impairment of the generative process in participants, cues indicating different possible categories of responses (i.e., physical, personality, familial situation, social life and morality characteristics) were given to the two groups of participants, as well as examples for each possible category of response. Responses were collected orally (and then transcribed verbatim) to facilitate administration of the test.

**Scoring.** Each response was scored according to a modified version of the coding scheme used by Rhee et al. (Rhee et al., 1995) (see also (Addis & Tippett, 2004)). In the present version, responses were classified into five domains of personal identity, similarly to the TSCS-II (personal, family, social, moral and physical). Two scores were computed for each individual: the total number of the responses as a measure of *strength of the Self* (1), and the number of categories sampled in the responses as a measure of the *complexity of the Self* (2).

### **Tennessee Self-Concept Scale** (TSCS-II, (Fitts & Warren, 1996))

The TSCS-II measures three components of the Self-concept (identity, satisfaction and behaviour) over five domains (personal, family, social, moral and physical). The test consists of 82 descriptive statements, which are rated for Self-descriptiveness on a 5-point true-false scale (always false, mostly false, partly false and partly true, mostly true, always true). Only the 21 items of the identity component were used in the present study (for a comparable method, see (Addis & Tippett, 2004; Martinelli et al., 2012; Naylor & Clare, 2008)). We adapted the test by using a verbal administration approach in order to facilitate ratings, particularly for AD patients.

**Scoring.** Two different scores were computed: (1) the *degree of certainty of the Self* was measured through the amount of responses rated 1 (always false) and 5 (always true), and reflecting the extent to which a definite sense of Self is expressed; (2) the *valence of the Self* was measured by the total score on the 21 identity items of the TSCS-II.

### **Procedure**

Participants firstly underwent the SDM task. The question relative to the cued meaning was presented after participants had described all the memories. Then, they were required to undergo the TST before the TSCS-II, so as not to provide statements that could be used in the “I am...” questionnaire.

### **Statistical analysis**

Inter-group comparisons were computed using Student’s t-test for quantitative demographic

characteristics (age distribution and educational level) and the  $\chi^2$  test for gender. Due to normality violations for behavioural data, non-parametric tests were used to perform statistical analysis. The Mann-Whitney U-test was used to analyse inter-group comparisons. Moreover, we used a Wilcoxon test to compare related samples, such as emotional valence at the time of encoding and at the time of retrieval. Spearman correlations ( $\rho$ ) were performed to assess the association between dimensions of SDMs and Self-concept measures, level of education and general neuropsychological scores (i.e. MMSE). Only behavioural scores that were significantly deficient in the AD group compared to the control group were included in the correlation analyses. Inter-rater reliability was computed on 20 % of the total amount of memories collected, using a Cohen's kappa test ( $\kappa$ ) for qualitative data and Krippendorff's alpha ( $\alpha$ ) for quantitative data.

## Results

### Self-Defining Memories Task

Results concerning the characteristics of SDMs are presented in Table 2.

**Number of SDMs.** The number of SDMs did not significantly differ between AD patients (mean = 4.4, SD = 0.63) and control subjects (mean = 4.8, SD = 0.4;  $U = 88$ ,  $p = 0.22$ ).

**Specificity.** AD patients retrieved fewer specific memories than control participants (means = 2.27 and 3.20, respectively) but the difference did not reach the significance threshold ( $U = 82.0$ ,  $p = 0.22$ ). Using the MCT score (mean = 3.56, SD = 0.85 in the AD group; mean = 4.02, SD = 0.55 in the control group), only a trend was revealed ( $U = 70.5$ ,  $p = 0.08$ ). Additionally, the proportion of "Remember" responses did not differ between the two groups (mean = 2.9, SD = 1.7 in the AD group; mean = 3.6, SD = 1.5 in the control group;  $U = 94.5$ ;  $p = 0.46$ ), nor did the subjective evaluation of the precision of the memory (mean = 4.03, SD = 1.1 in the AD group; mean = 4.32, SD = 0.59 in the control group;  $U = 104.0$ ;  $p = 0.74$ ).

**Integrative meaning.** There was a trend for AD patients to produce fewer spontaneously integrated SDMs than the controls (mean = 0.53, SD = 1.06 in the AD group; mean = 1.33, SD = 1.34 in the control group;  $U = 65.5$ ,  $p = 0.053$ ), with 13.22 % of spontaneously integrated memories in the AD group *versus* 29.33 % in the control group. However, AD patients integrated significantly fewer memories than control participants, when they were cued (mean = 1.93, SD = 1.58 in the AD group; mean = 3.67, SD = 1.17 in the control group;  $U = 61.5$ ,  $p = 0.03$ ). Furthermore, integrative meaning in the AD group was significantly less frequently linked to the Self than in the control group (mean = 1.67, SD = 1.45 in the AD group; mean = 3.47, SD = 1.06 in the control group;  $U = 48.0$ ,  $p = 0.006$ ).

**Memory affect.** There were no significant differences between the groups concerning: memory valence at the time of the event (mean = 3.40, SD = 1.22 in the AD group; mean = 3.31, SD = 0.90 in the control group;  $U = 93.0$ ,  $p = 0.43$ ) and at recall (mean = 3.76, SD = 0.92 in the AD group; mean = 3.74,



SD = 0.79 in the control group;  $U = 106, p = 0.81$ ); emotion intensity at encoding (mean = 4.47, SD = 0.55 in the AD group; mean = 4.51, SD = 0.34 in the control group;  $U = 102, p = 0.68$ ) and at recall (mean = 3.78, SD = 0.87 in the AD group; mean = 4.11, SD = 0.67 in the control group;  $U = 90.5, p = 0.37$ ). SDMs were rated as positive and intense in the two groups. Interestingly, the valence was significantly more positive at the time of retrieval than at the time of encoding, both in the AD group ( $Z = 2.27, p = 0.02$ ) and in the control group ( $Z = 2.80, p = 0.005$ ), whereas the intensity was attenuated in both groups ( $Z = 3.23, p = 0.001$  in the AD group;  $Z = 2.67, p = 0.008$  in the control group).

**Memory content.** The *Relationship* theme was the most reported content of SDMs for both groups (27.27 % in AD group, 33.33 % in control group, see Table 3). Interestingly, AD patients did not retrieve any memories referring to the disease.

**Temporal distribution of the memories.** The mean age at which the memories were encoded was markedly younger in the AD group (mean = 24.78, SD = 10.49) than in the control group (Mean = 30.83, SD = 12.22), though the difference did not reach significance ( $p = 0.11$ ). This trend was due to the fact that the patients elicited fewer memories encoded after 30 years of age, though, once again, the difference did not reach significance (mean = 1.27, SD = 1.28; mean = 1.87, SD = 1.30;  $U = 83.5, p = 0.23$ ). For both groups, memories before 30 years of age were more frequent, with no statistical difference between the groups (mean = 3.13, SD = 1.06 in the AD group; mean = 2.93, SD = 1.17 in the control group;  $U = 83.5, p = 0.23$ ). The rating for repetition did not significantly differ between the two groups.

### Self-concept assessment

Results concerning Self-concept measures are presented in Table 4.

**TST – Strength of the Self.** The intergroup difference concerning the strength of the Self as measured by the total number of “I am” statements was significant ( $U = 19.5, p < 0.001$ ), AD patients producing fewer “I am” statements than control participants (mean = 6.87, SD = 2.29; mean = 12.71, SD = 3.89, respectively).

**TST – Complexity of the Self.** The number of domains sampled in the TST responses was significantly smaller in the AD group than in the control group ( $U = 39, p = 0.002$ ).

**TSCS-II – Certainty of the Self.** The AD group and the control group did not significantly differ on the degree of certainty of the Self ( $U = 82.5, p = 0.22$ ), as measured by the proportion of responses rated 1 (“always false”) and 5 (“always true”) on the TSCS-II.

**TSCS-II – Valence of Self.** The two groups did not significantly differ on valence of Self, as measured by the total score on the TSCS-II ( $U = 105.0, p = 0.98$ ).

**Table 2** Features of SDMs in the AD and control groups

SDM features	AD group Mean (SD)	Control group Mean (SD)	U	p
Total number (/5)	4.4 (0.63)	4.8 (0.41)	73.5	0.11
Specificity (%)	50.00 (37.32)	67.00 (33.89)	82	0.22
MCT scoring (/5)	3.56 (0.85)	4.02 (0.55)	70.5	0.08
“Remember” responses (%)	65.2 (34.31)	73.67 (27.02)	94.5	0.46
Precision (/5)	4.03 (1.01)	4.32 (0.59)	104	0.74
Spontaneous integration (%)	<b>13.22 (26.61)</b>	<b>27.33 (26.78)</b>	<b>65.5</b>	<b>0.05</b>
Cued integration (%)	<b>45.33 (38.70)</b>	<b>76.67 (23.73)</b>	<b>61.5</b>	<b>0.03</b>
Meaning tied to the Self (%)	<b>39.00 (34.54)</b>	<b>72.67 (22.11)</b>	<b>48.0</b>	<b>0.006</b>
Emotion valence - Encoding (/5)	3.40 (1.22)	3.31 (0.90)	93.0	0.43
Emotion valence - Recall (/5)	3.76 (0.92)	3.74 (0.79)	106	0.81
Emotion intensity - Encoding (/5)	4.47 (0.55)	4.51 (0.34)	102.5	0.68
Emotion intensity - Recall (/5)	3.78 (0.87)	4.11 (0.67)	90.5	0.37
Age at encoding (years)	24.78 (10.49)	30.83 (12.22)	74.5	0.11
Memories before 30 years (%)	73.00 (26.58)	62.00 (26.24)	83.5	0.23
Repetition (/5)	2.66 (0.58)	2.80 (0.55)	99	0.54
Importance - Encoding (/5)	4.27 (0.66)	4.41 (0.52)	105	0.77
Importance - Recall (/5)	3.62 (0.98)	4.07 (0.84)	87.5	0.30

AD Alzheimer’s disease, SD standard deviation, U Mann-Whitney U value.

**Table 3** Memory content in the AD group and healthy elderly control group

Category	AD group	Control group
Life-threatening events (%)	15.15	19.44
Relationship (%)	27.27	33.33
Exploration/recreation (%)	10.60	8.33
Achievement (%)	18.18	15.28
Guilt/shame (%)	0	4.17
Unclassified (%)	28.78	18.05

**Table 4** Self-concept measures of AD and control participants

Self-concept measures	AD group Mean (SD)	Control group Mean (SD)	U	p
TST – Strength	6.87 (2.29)	12.71 (3.89)	19.5	< 0.001
TST – Complexity	3.53 (1.19)	4.71 (0.61)	39	0.002
TSCS-II – Certainty (%)	53.96 (22.67)	44.12 (22.24)	82.5	0.22
TSCS-II – Valence	88.33 (2.29)	89.28 (3.89)	105.0	0.98

AD Alzheimer’s disease, TSCS-II Tennessee Self-Concept Scale, TST Twenty Statements Test, SD standard deviation,

*U* Mann-Whitney *U* value.

**Correlations analysis**

Spearman correlations between integrative meaning measures and the scores on the TST and on the MMSE were performed in the AD group. Moreover, correlations with level of education were performed separately for each group.

In the AD group, measures of integration were positively correlated to Self-concept scores as assessed by the TST (see Table 5). Indeed, the more the AD patients were able to integrate their SDMs, the more they reported numerous statements to describe themselves ( $\rho = 0.63$  for cued integration,  $\rho = 0.54$  for meaning tied to the Self,  $p < 0.05$  in both cases), and the more the statements were diversified ( $\rho = 0.73$  for spontaneous integration,  $\rho = 0.74$  for cued integration,  $\rho = 0.63$  for meaning tied to the Self,  $p < 0.05$  in every case). No correlation was found between spontaneous integration and strength of the Self. We did not find significant correlations between integrative meaning measures and scores on the MMSE. No correlation was found between the measures of Self-concept and the number of SDMs ( $\rho = 0.11$ , and  $\rho = -0.13$ ,  $p > 0.05$  in each case) Moreover, integrative meaning was positively correlated to the educational level ( $\rho = 0.69$  for spontaneous integration,  $\rho = 0.67$  for cued integration,  $\rho = 0.64$  for meaning tied to the Self,  $p < 0.05$  in every case), whereas it was not the case in the healthy elderly participants ( $\rho = 0.12$  for spontaneous integration,  $\rho = 0.26$  for cued integration,  $\rho = 0.43$  for meaning tied to the Self,  $p > 0.05$  in every case).

**Table 5** Spearman correlation matrix showing relationships between integrative meaning, Self-concept, and demographic measures in the AD group

	Spontaneous integration	Cued integration	Meaning tied to the Self
<b>TST – Strength</b>	0.51	<b>0.63*</b>	<b>0.54*</b>
<b>TST – Complexity</b>	<b>0.73*</b>	<b>0.74*</b>	<b>0.63*</b>
<b>Educational level</b>	<b>0.69*</b>	<b>0.67*</b>	<b>0.64*</b>
<b>MMSE</b>	0.21	0.12	0.03

AD Alzheimer's disease, TST Twenty Statements Test, MMSE Mini Mental State Examination

\*  $p < 0.05$ .

## Discussion

SDMs are autobiographical memories highly connected to the Self. Given the autobiographical memory deficits in the early stages of AD, we were interested in evaluating the features of SDMs in a sample of patients with AD. We found that SDMs were less explicitly integrated and the meaning was less frequently tied to the Self in the AD group than in the control group. The diminished ability to integrate SDMs into the Self was related to altered Self-concept as assessed by the TST, which confirms the link between integrative meaning and Self-concept. In contrast, AD patients did not produce significantly fewer memories than healthy elderly controls and memory did not differ significantly between the two groups in terms of contextual specificity and affect. Moreover, the age at encoding tended to be younger in the AD patients, and the distribution of the memories suggested the existence of a preserved reminiscence bump. We will first discuss the results regarding the Self-concept in the AD patients and then the interesting relationship that we found between integrative meaning and personal identity in AD, in the light of the theoretical models of Self. Finally, we will discuss the results obtained on the other SDMs features.

### Self-concept in Alzheimer's disease

AD patients showed an alteration in some aspects of their personal identity, or Self, as compared with healthy elderly controls. As in the study by Addis and Tippett (Addis & Tippett, 2004), AD patients reported fewer responses in the TST than controls, which is interpreted as a reduced strength of Self-concept in AD. Moreover, the number of categories sampled in responses to the TST was significantly reduced in AD patients compared to the healthy elderly group. This was not the case in Addis and Tippett's study (Addis & Tippett, 2004), compared to which we considered slightly different categories. Namely, we used the different domains of identity (physical, personal, familial, social, and moral). This discrepancy might also be explained by the fact that our subjects were cued for the different possible categories of responses during the instructions, which may only have been effective in the healthy elderly group. Our findings suggest that the complexity of the Self-concept is additionally affected in the early stages of AD. In other words, different components of the Self-concept appear to be altered in early stages of AD when such a quantitative method is used, whereas some studies have highlighted a *relative* preservation of the Self (Caddell & Clare, 2011), particularly when it is approached as a unitary construct by a qualitative analysis (for a review, see (Caddell & Clare, 2010)).

Finally, the assessment of the degree of certainty and the valence of the Self using the TSCS-II yielded no significant difference between the two groups. Interestingly, identity was viewed as positive and as definite by the two groups, whereas Addis and Tippett (Addis & Tippett, 2004) reported a less

definite and more negative sense of Self in AD patients. Once again, an earlier stage of the disease in our patient group compared to Addis and Tippett's study (Addis & Tippett, 2004), in which the mean MMSE was 19.85, could explain this opposite result. Nevertheless, Martinelli et al. (Martinelli et al., 2012) found conflicting results regarding the degree of certainty, with AD patients having a higher degree of certainty according to the TSCS-II, whereas the stage of the disease was closer to that of the patients in Addis and Tippett's study (Addis & Tippett, 2004). The authors' interpretation was that the patients had a less nuanced Self-concept due to the lack of autobiographical memory (Martinelli et al., 2012). This scale is primarily designed to reflect the valence and the certainty of the Self, and might not be appropriate to reflect the Self-concept more generally. In our experience with patients at the early stages of AD and healthy elderly subjects, we have noticed that participants tend to give stereotyped responses according to what is socially expected of them. Overall, our findings support the view that some but not all aspects of Self-concept are impaired at an early stage of AD.

### **Meaning-making from self-defining memories and Self-concept**

The main objective of the study was specifically to investigate whether the loss of personal memories highly relevant to the Self and the alteration of meaning-making abilities affect some aspects of personal identity in AD patients. Regarding the integration of SDMs, AD patients showed difficulties in extracting meaning associated with their highly important memories. More precisely, AD patients were less likely to extract meaning from their memories than controls, even when they were explicitly cued. This was more particularly the case when considering the meaning tied to the Self, whereas the memory that was being related sounded self-defining in the patient's life story from the examiner's point of view. This finding is concordant with the study of El Haj et al. (El Haj et al., 2015), in which AD participants produced fewer self-defining statements associated to their autobiographical memories. Positive correlations were found between integrative meaning and level of education, but solely in the AD group, which suggests that cognitive reserve (Stern, 2012) could protect and delay the loss of meaning-making throughout the progression of the disease. Meaning-making being hypothesized as an important process for the creation and persistence of personal identity (Blagov & Singer, 2004), the reduced ability to extract meaning from SDMs in the AD patients might reduce the Self-understanding allowed by these memories and could therefore weaken these patients' Self-concept.

Concordant with our hypothesis, we found a significant correlation between meaning-making abilities and aspects of Self-concept. More particularly, the ability to integrate memories into the Self was associated with both the strength and the complexity of the Self-concept, as assessed by the TST. In other words, the more meaning-making was associated to the SDMs by the AD patients, the stronger and more complex was their sense of identity. To the best of our knowledge, our study is the first to

demonstrate this relationship. Conversely, the number of SDMs was not correlated with measures of Self-concept, which is most likely explained by the fact that there was no quantitative deficit in terms of SDMs in the AD patients compared to the controls. In line with this, neither Martinelli et al. (Martinelli et al., 2012) nor Naylor and Clare (Naylor & Clare, 2008) found correlations between the Self-concept as assessed by the TSCS-II and autobiographical memory loss (either SDMs or autobiographical memory in general), whereas Addis and Tippett (Addis & Tippett, 2004) found some correlations among a relatively high number of correlations performed without correction for multiple testing, which limits the interpretation of the results. Conversely, Naylor and Clare (Naylor & Clare, 2008) showed that lower levels of memory awareness were associated with more positive and more definite Self in AD patients, suggesting that metacognitive abilities rather than mnemonic abilities were tied to the Self-concept. They interpreted this result as reflecting a psychological defence designed to protect the Self from threats triggered by the onset and progression of the disease.

Finally, our study is the first to illustrate the link between meaning-making from SDMs and the Self-concept, a finding that we will now consider with regard to the theoretical model of Self. In the Self-Memory System framework (Conway, 2005; Conway & Pleydell-Pearce, 2000; Conway et al., 2004), the lack of integration of memories into the Self in AD could prevent the abstract knowledge learned from memories from reaching the conceptual Self, and thus disturb the interconnection between the working Self and the autobiographical knowledge base. Within the model proposed by Prebble et al. (Prebble et al., 2013), meaning-making would provide the knowledge to ground the Self-concept, i.e. the objective present Self, out of the components of the extended Self. Even though integrative meaning is based on memories that were relatively specific in terms of temporo-spatial context and associated with a sense of re-experiencing, this process would rather pertain to the semantic continuity than to the phenomenological continuity in the model proposed by Prebble et al. (Prebble et al., 2013). Indeed, meaning-making is a narrative process through which the raw representation of the memory is thought about and retold many times, reinterpreted and integrated into the wider life story, and, as such, implies semanticization processes (Pasupathi et al., 2007; Singer & Blagov, 2004). Reciprocally, one could argue that the meaning-making is altered primarily because the Self-concept is degraded, making patients unable to extract a meaning from their memories because access to the Self-concept is denied. In this perspective, the correlations would have been expected for integration into the Self only, not for integration abilities in general. Moreover, case reports show that the Self-concept might be preserved in spite of a profound autobiographical memory deficit, but not the reverse (Klein & Lax, 2010). Meaning-making could also be viewed as a meta-cognitive process since it allows individuals to stand back from a past event and realize how this event has changed themselves, others or the world (Blagov & Singer, 2004). Thus, the link between meta-cognitive impairments, which represent the subjective present sense of Self, and the Self-concept in AD deserves to be specifically investigated.

### Self-defining memories in Alzheimer's disease

Contrary to our hypothesis and to previous studies (El Haj et al., 2015; Martinelli et al., 2012), we found that AD patients did not retrieve significantly fewer SDMs than control subjects. Nor when the memories were analysed in terms of specificity did the AD patients produce fewer memories considered as specific in terms of their spatio-temporal context. Moreover, the AD patients produced a similar proportion of *remember* judgements and a similar subjective rating for the precision of the memory. However, using the MCT scoring method, we found a trend for less detailed memories in the patient group compared to the controls. In line with this, Martinelli et al. (Martinelli et al., 2012) found that patients in a more severe stage of the disease (mean MMSE = 18.80) did indeed recall fewer specific SDMs than the control group. Nevertheless, our results suggest that, despite deficits in general autobiographical incident memories in AD (Addis et al., 2009; Gilboa et al., 2005; Graham & Hodges, 1997; Greene et al., 1995; Irish, Lawlor, et al., 2011; Kopelman et al., 1989; Philippi, Rousseau, et al., 2015; Piolino et al., 2003), some personal memories of events highly related to the Self are preserved during the early stages of AD, both *overall* and *relatively* in terms of contextual specificity. The personal relevance, the existence of connections to similar memories that share the same theme or concerns, and a high level of rehearsal characteristics of these memories (Blagov & Singer, 2004) are processes that likely favour their preservation.

SDMs were characterized by a high personal importance and emotional content in both groups. Regarding the affective content, we found no difference between the AD patients and the healthy elderly controls, contrary to our prediction, in spite of the reported deficit in emotional autobiographical memory in AD (Philippi, Botzung, et al., 2015). In this previous study, we highlighted the fact that AD patients would less likely report an emotional content associated with autobiographical memories, though the level of specificity was relatively preserved for the remaining emotional memories. Finally, SDMs are typically memories associated with a strong emotional content, as attested by intense emotions reported by both groups at the time of encoding, which might contribute to their relative preservation through an emotional memory enhancement (Holland & Kensinger, 2010). The intensity of emotion naturally decreased with the passage of time. Regarding the valence, both groups recalled mostly positive SDMs (Martinelli et al., 2012), and saw the memories more positively with the passage of time, which fits the tendency in aging to see oneself and one's life experience in a more positive light (Singer et al., 2007). Concordant with this positivity bias and in line with Singer et al. (Singer et al., 2007), the analysis of memory content in our study showed that relationship and achievement themes constituted the most reported category in both groups. Interestingly, no memories about the disease were retrieved in the AD group, which could be explained

by the anterograde memory loss (Deweert et al., 1995) and a deficient updating mechanism (Klein & Gangi, 2010), or by a psychological protection mechanism and anosognosia more generally (Clare, 2003).

Regarding the temporal distribution of the memories, a higher number of memories were retrieved from the period before the age of 30 years, concordant with the existence of a *reminiscence bump* formed of memories from the young adulthood period that are self-defining (Rubin & Schulkind, 1997). This was the case in both groups, suggesting that SDMs from this period are highly preserved in early AD, contrary to what is observed for autobiographical memories in general and emotional memories (Philippi, Botzung, et al., 2015; Philippi, Rousseau, et al., 2015). This period includes first-time memories (e.g. first love, marriage, birth of first child, first job) and they might constitute a support for personal identity in the patients (Addis & Tippett, 2004; Conway, 2005). Overall, the mean age at encoding tended to be younger in the AD group due to the fact that the patients produced fewer recent memories than the controls. The anterograde memory deficit (e.g. (Deweert et al., 1995)) likely influences the lack of memory in the AD patients for the most recent period of time. This finding is also consistent with the existence of a temporal gradient with preserved remote memories more frequently described for the semanticized forms of autobiographical memories (e.g. (Addis & Tippett, 2004) for personal semantic memory; (Philippi, Rousseau, et al., 2015) for generalized memories). Finally, this is consistent with the observation of a premorbid sense of Self in AD patients (Klein & Gangi, 2010) insofar as the Self-concept is linked to the SDMs.

## Conclusion

Our study, although limited by a relatively small sample size and the need to use non-parametric statistical analyses, is the first to highlight a link between meaning-making abilities and the Self-concept. Indeed, we have demonstrated that AD patients less frequently extracted meaning tied to the Self from their SDMs than healthy elderly subjects, which contributed to altering their Self-concept. More particularly, AD patients with decreased abilities to integrate their memories showed a lesser complexity and strength of the Self-concept. The link to meta-cognitive abilities should be investigated since such processes could be involved in meaning-making and in the Self more generally. Finally, SDMs are memories that appear relatively preserved in the early stage of the disease in terms of their number, contextual specificity and emotional content, particularly for early life memories. Personal relevance, the affective component and a high level of rehearsal likely contribute to their preservation. Reinforcing these memories and favouring their integration could constitute an interesting lead to develop interventions to support the Self in patients with AD.

**List of abbreviations:** AD, Alzheimer's disease; MCI, Mild cognitive impairment; SDM, self-defining



memory; TST, Twenty Statement Test; TSCS, Tennessee Self-Concept Scale

**Declarations:**

**Ethics approval:** Informed consent was obtained from all the participants, in the presence of a relative in the case of patients. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Committee (Est IV).

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contributions:** Acquisition of clinical data (HBM, NP, AB, BC, FB<sub>2</sub>); analysis and interpretation of the data (HBM, NP, AB, FB<sub>1</sub>); manuscript preparation (HBM, NP); critical revision of the manuscript (AB, FB<sub>1</sub>, BC, LM, FB<sub>2</sub>); study conception and design (NP, LM, FB<sub>2</sub>); study coordination (NP). All authors read and approved the final manuscript.

**Funding:** This study was made possible thanks to a grant given by the University of Strasbourg Foundation to HBM, a post awarded by the French “Fondation Alzheimer” to NP, and a grant “Appel à projets Jeunes Chercheurs” (APJ) from GIRCI Est - 2012.

**Acknowledgements:** The authors are grateful to the patients and control subjects for their participation in the study and to their relatives that also contributed. We are grateful to Catherine Demuynck, Pierre Antony, Catherine Martin-Hunyadi, Marie Noblet-Dick, Martial Malaret, Dominique Wittersheim, Marjorie Fritsch, Frederic Ostre, Cindy Mathis and the “Centre d’investigation Clinique” for their help in recruiting patients and healthy volunteers. We also thank Melanie Stackfleth, Barbara Jung, Laetitia Berly and Ouafaa Aberkane for their technical support.

**References**

Addis, D. R., Sacchetti, D. C., Ally, B. A., Budson, A. E., & Schacter, D. L. (2009). Episodic simulation of future events is impaired in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 47(12), 2660-2671. doi:S0028-3932(09)00232-2 [pii]10.1016/j.neuropsychologia.2009.05.018

Addis, D. R., & Tippett, L. J. (2004). Memory of myself: autobiographical memory and identity in Alzheimer's disease. *Memory*, 12(1), 56-74.

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 : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008

Barkhof, F., Polvikoski, T. M., van Straaten, E. C., Kalaria, R. N., Sulkava, R., Aronen, H. J., . . . Erkinjuntti, T. (2007). The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology*, 69(15), 1521-1527. doi:10.1212/01.wnl.0000277459.83543.99

Barnabe, A., Whitehead, V., Pilon, R., Arsenault-Lapierre, G., & Chertkow, H. (2012). Autobiographical memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparison between the Levine and Kopelman interview methodologies. *Hippocampus*, 22(9), 1809-1825. doi:10.1002/hipo.22015

- Berna, F., Bennouna-Greene, M., Potheegadoo, J., Verry, P., Conway, M. A., & Danion, J. M. (2011). Impaired ability to give a meaning to personally significant events in patients with schizophrenia. *Consciousness and Cognition*, *20*(3), 703-711. doi:10.1016/j.concog.2010.12.004
- Blagov, P. S., & Singer, J. A. (2004). Four dimensions of self-defining memories (specificity, meaning, content, and affect) and their relationships to self-restraint, distress, and repressive defensiveness. *Journal of Personality*, *72*(3), 481-511. doi:10.1111/j.0022-3506.2004.00270.x
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Current Opinion in Neurology*, *13*(4), 415-421.
- Caddell, L. S., & Clare, L. (2010). The impact of dementia on self and identity: a systematic review. *Clinical Psychology Review*, *30*(1), 113-126. doi:10.1016/j.cpr.2009.10.003
- Caddell, L. S., & Clare, L. (2011). I'm still the same person: The impact of early-stage dementia on identity. *Dementia*, *2011*(10), 379-398.
- Clare, L. (2003). Managing threats to self: awareness in early stage Alzheimer's disease. *Social Science and Medicine*, *57*(6), 1017-1029.
- Conway, M. A. (2005). Memory and the self. *Journal of Memory and Language*, *53*(4), 594-628.
- Conway, M. A. (2009). Episodic memories. *Neuropsychologia*, *47*(11), 2305-2313. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.003
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review*, *107*(2), 261-288.
- Conway, M. A., Singer, J. A., & Tagini, A. (2004). The Self and Autobiographical Memory: Correspondence and Coherence. *Social Cognition*, *22*(5), 491-529.
- Deloche, G., & Hannequin, D. (1997). *Test de dénomination orale d'images : DO 80*. Paris: Les Editions du Centre de psychologie appliquée.
- Deweer, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., . . . Dubois, B. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *58*(5), 590-597.
- Dorrego, M. F., Sabe, L., Garcia Cuerva, A., Kuzis, G., Tiberti, C., Boller, F., & Starkstein, S. E. (1999). Remote memory in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *11*(4), 490-497.
- Dritschel, B. H., Williams, J. M. G., Baddeley, A. D., & Nimmo-Smith, I. (1992). Autobiographical fluency: A method for the study of personal memory. *Memory and Cognition*, *20*, 133-140.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., . . . Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*, *13*(6), 614-629. doi:10.1016/S1474-4422(14)70090-0
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621-1626.
- El Haj, M., Antoine, P., & Kapogiannis, D. (2015). Similarity between remembering the past and imagining the future in Alzheimer's disease: Implication of episodic memory. *Neuropsychologia*, *66*, 119-125. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.015
- Eustache, F., Piolino, P., Giffard, B., Viader, F., De La Sayette, V., Baron, J. C., & Desgranges, B. (2004). 'In the course of time': a PET study of the cerebral substrates of autobiographical amnesia in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, *127*(Pt 7), 1549-1560. doi:10.1093/brain/awh166

- Fitts, W. H., & Warren, W. L. (1996). *Tennessee Self-Concept Scale (2nd edn.)*. Los Angeles, C. A.: Western Psychological Services.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198.
- Gardiner, J. M., Ramponi, C., & Richardson-Klavehn, A. (1998). Experiences of remembering, knowing, and guessing. *Consciousness and Cognition*, *7*(1), 1-26. doi:S1053-8100(97)90321-4 [pii]  
10.1006/ccog.1997.0321
- Gilboa, A., Ramirez, J., Kohler, S., Westmacott, R., Black, S. E., & Moscovitch, M. (2005). Retrieval of autobiographical memory in Alzheimer's disease: relation to volumes of medial temporal lobe and other structures. *Hippocampus*, *15*(4), 535-550. doi:10.1002/hipo.20090
- Goul, W. R., & Brown, M. (1970). Effects of age and intelligence on trail making test performance and validity. *Percept Mot Skills*, *30*(1), 319-326. doi:10.2466/pms.1970.30.1.319
- Graham, K. S., & Hodges, J. R. (1997). Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *11*(1), 77-89.
- Greene, J. D., & Hodges, J. R. (1996). The fractionation of remote memory. Evidence from a longitudinal study of dementia of Alzheimer type. *Brain*, *119* ( Pt 1), 129-142.
- Greene, J. D., Hodges, J. R., & Baddeley, A. D. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia*, *33*(12), 1647-1670. doi:0028393295000461 [pii]
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, *38*(6), 900-903.
- Hehman, J., German, T. P., & Klein, S. B. (2005). Impaired self-recognition from recent photographs in a case of late-stage Alzheimer's disease. *Social Cognition*, *23*, 116-121.
- Holland, A. C., & Kensinger, E. A. (2010). Emotion and autobiographical memory. *Physics of life reviews*, *7*(1), 88-131. doi:10.1016/j.plrev.2010.01.006
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, *140*, 566-572.
- Irish, M., Hornberger, M., Lah, S., Miller, L., Pengas, G., Nestor, P. J., . . . Piguet, O. (2011). Profiles of recent autobiographical memory retrieval in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. doi:S0028-3932(11)00266-1 [pii]  
10.1016/j.neuropsychologia.2011.05.017
- Irish, M., Lawlor, B. A., O'Mara, S. M., & Coen, R. F. (2011). Impaired capacity for auto-noetic reliving during autobiographical event recall in mild Alzheimer's disease. *Cortex*, *47*(2), 236-249. doi:S0010-9452(10)00026-2 [pii]10.1016/j.cortex.2010.01.002
- Ivanou, A., Cooper, J. M., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2004). Retrieval of episodic and semantic autobiographical memories in early Alzheimer's disease and semantic dementia. *Cortex*, *40*(1), 173-175.
- Klein, S. B., Cosmides, L., & Costabile, K. A. (2003). Preserved knowledge of Self in a case of Alzheimer's dementia. *Social Cognition*, *21*(2), 157-165.
- Klein, S. B., & Gangi, C. E. (2010). The multiplicity of self: neuropsychological evidence and its implications for the self as a construct in psychological research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1191*, 1-15. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05441.x

- Klein, S. B., & Lax, M. L. (2010). The unanticipated resilience of trait self-knowledge in the face of neural damage. *Memory, 18*(8), 918-948. doi:10.1080/09658211.2010.524651
- Kopelman, M. D., Wilson, B. A., & Baddeley, A. D. (1989). The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 11*(5), 724-744.
- Kuhn, M. H., & McPartland, T. S. (1954). An empirical investigation of self-attitudes. *American Sociological Review, 19*(1), 68–76.
- Levine, B., Svoboda, E., Hay, J. F., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2002). Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychology and Aging, 17*(4), 677-689.
- Leyhe, T., Muller, S., Milian, M., Eschweiler, G. W., & Saur, R. (2009). Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia, 47*(12), 2464-2469. doi:S0028-3932(09)00179-1 [pii]10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.018
- Mahieux-Laurent, F., Fabre, C., Galbrun, E., Dubrulle, A., Moroni, C., & groupe de reflexion sur les praxies du, C. I.-d.-F. S. (2009). [Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419 controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients]. *Revue Neurologique, 165*(6-7), 560-567. doi:10.1016/j.neurol.2008.11.016
- Martinelli, P., Anssens, A., Sperduti, M., & Piolino, P. (2012). The Influence of Normal Aging and Alzheimer's Disease in Autobiographical Memory Highly Related to the Self. *Neuropsychology*. doi:10.1037/a0030453
- Martinelli, P., Sperduti, M., Devauchelle, A. D., Kalenzaga, S., Gallarda, T., Lion, S., . . . Piolino, P. (2013). Age-related changes in the functional network underlying specific and general autobiographical memory retrieval: a pivotal role for the anterior cingulate cortex. *PLoS ONE, 8*(12), e82385. doi:10.1371/journal.pone.0082385
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., 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 & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, 7*(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Moses, A., Culpin, V., Lowe, C., & McWilliam, C. (2004). Overgenerality of autobiographical memory in Alzheimer's disease. *British Journal of Clinical Psychology, 43*(Pt 4), 377-386. doi:10.1348/0144665042388964
- Naylor, E., & Clare, L. (2008). Awareness of memory functioning, autobiographical memory and identity in early-stage dementia. *Neuropsychol Rehabil, 18*(5-6), 590-606. doi:10.1080/09602010701608681
- Pasupathi, M., Mansour, E., & Brubaker, J. R. (2007). Developing a life story: constructing relations between Self and experience in autobiographical narratives. *Human Development, 50*, 85–110.
- Philippi, N., Botzung, A., Noblet, V., Rousseau, F., Despres, O., Cretin, B., . . . Manning, L. (2015). Impaired emotional autobiographical memory associated with right amygdalar-hippocampal atrophy in Alzheimer's disease patients. *Front Aging Neurosci, 7*, 21. doi:10.3389/fnagi.2015.00021
- Philippi, N., Noblet, V., Botzung, A., Despres, O., Renard, F., Sfikas, G., . . . Blanc, F. (2012). MRI-Based Volumetry Correlates of Autobiographical Memory in Alzheimer's Disease. *PLoS ONE, 7*(10), e46200. doi:10.1371/journal.pone.0046200
- Philippi, N., Rousseau, F., Noblet, V., Botzung, A., Despres, O., Cretin, B., . . . Manning, L. (2015). Different Temporal Patterns of Specific and General Autobiographical Memories across the Lifespan in Alzheimer's Disease. *Behavioural neurology, 2015*, 963460. doi:10.1155/2015/963460
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevee, C., De la Sayette, V., & Eustache, F. (2003). Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain, 126*(Pt 10), 2203-2219. doi:10.1093/brain/awg222 awg222 [pii]

- Piolino, P., Desgranges, B., Benali, K., & Eustache, F. (2002). Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory*, *10*(4), 239-257. doi:10.1080/09658210143000353
- Prebble, S. C., Addis, D. R., & Tippett, L. J. (2013). Autobiographical memory and sense of self. *Psychological Bulletin*, *139*(4), 815-840. doi:10.1037/a0030146
- Rhee, E., Uleman, J. S., Lee, H. K., & Roman, R. J. (1995). Spontaneous self-descriptions and ethnic identities in individualistic and collectivistic cultures. *Journal of Personality and Social Psychology*, *69*(1), 142-152.
- Rubin, D. C., & Schulkind, M. D. (1997). The distribution of autobiographical memories across the lifespan. *Memory and Cognition*, *25*(6), 859-866.
- Sartori, G., Snitz, B. E., Sorcinelli, L., & Daum, I. (2004). Remote memory in advanced Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(6), 779-789. doi:10.1016/j.acn.2003.09.007 S0887617703001513 [pii]
- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale : recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist*, *5*, 165-172.
- Singer, J. A., & Blagov, P. S. (2000). *Classification system and scoring manual for self defining memories*. Paper presented at the Meeting of the Society for Applied Research on Memory and Cognition, Miami Beach, FL.
- Singer, J. A., & Blagov, P. S. (2004). Self-defining memories, narrative identity, and psychotherapy: A conceptual model, empirical investigation, and case report. In I. L. E. A. J. McLeod (Ed.), *The handbook of narrative and psychotherapy: Practice, theory, and research* (pp. 229–246). Thousand Oaks, CA: Sage.
- Singer, J. A., & Moffitt, K. H. (1991-92). An experimental investigation of specificity and generality in memory narratives. *Imagination, Cognition and Personality*, *11*(3), 233-257.
- Singer, J. A., Rexhaj, B., & Baddeley, J. (2007). Older, wiser, and happier? Comparing older adults' and college students' self-defining memories. *Memory*, *15*(8), 886-898.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet neurology*, *11*(11), 1006-1012. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6
- Thorne, A., & McLean, K. C. (2001). *Manual for coding events in self-defining memories*. University of California. Santa Cruz.
- Thurstone, L. L., & Thurstone, T. G. (1964). *Manuel d'application de la batterie factorielle P.M.A (primary mental activities). Adaptation française du Centre de Psychologie Appliquée*. (2d ed.). Paris: CPA.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology* *26*, 1-12.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, *53*, 1-25. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler adult intelligence scale*, (3d ed.). Paris: Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Wood, W. J., & Conway, M. (2006). Subjective impact, meaning making, and current and recalled emotions for self-defining memories. *Journal of Personality*, *74*(3), 811-845. doi:10.1111/j.1467-6494.2006.00393.x

### II.3. Le Self dans la maladie d'Alzheimer : étude neuropsychologique (*Synopsis*)

Nous avons vu dans la précédente étude (II.2.) que le mécanisme d'intégration est dégradé dans la MA (El Haj et al., 2015) et qu'il est directement lié au Self-conceptuel, ce qui pourrait suggérer que ce processus serve à former et à actualiser le Self-conceptuel (Singer & Blagov, 2004). Ce type de raisonnement narratif s'appuie sur des souvenirs qui ont été repensé, reformulé, mis à distance, en d'autres termes, des souvenirs d'évènements typiquement sémantisés (Pasupathi et al., 2007). C'est sur la composante sémantique de la Mab, en particulier, que pourrait s'appuyer le SC. En outre, le cas unique de Henry (étude II.1.) suggère que le sens subjectif de soi effrité pourrait être à l'origine de l'effondrement des autres composantes du Self - i.e. continuité phénoménologique avec la Mab épisodique, continuité sémantique avec la Mab sémantisée et la SP, et le SC - plutôt que des mécanismes amnésiques étant donné le stade prodromal de la maladie. Nous avons mené cette étude neuropsychologique dans le but d'étudier les relations qui régissent les différentes composantes du Self, avec l'hypothèse que le SC serait dépendant de la Mab dans sa composante sémantisée plutôt qu'épisodique. De plus, nous avons fait l'hypothèse que le sens subjectif de soi (« Self-awareness ») serait relié à toutes les autres composantes du Self pour lesquelles il constituerait un prérequis selon le modèle de Prebble et al. (2013).

Nous avons inclus 14 patients atteints de MA prodromale à légère, dont les résultats ont été comparés à ceux de 14 sujets sains appariés en âge, genre et niveau éducationnel. La Mab a été évaluée selon la méthode de l'AI mais les souvenirs ont été cotés selon l'échelle en 5 points du test de Crovitz modifié (TCm). Comme auparavant (étude I.2., Philippi, Rousseau, et al., 2015), nous avons distingué sa composante épisodique (proportion de souvenirs 4 & 5) et sa composante sémantisée (proportion de souvenirs 2 à 5 sur 10 potentiels souvenirs rappelés). La SP a été évaluée par un questionnaire de SP que nous avons élaboré. En se basant sur l'étude précédente (II.2., Ben Malek et al., soumis), dont 10 patients étaient communs, nous avons également inclus dans les analyses l'étude du processus d'intégration au Self des SDMs. Le SC a été étudié par le Twenty statement test (TST) et le Tennessee Self-concept scale II (TSCS-II), que nous avons maintenu malgré l'absence de différence mise en évidence par rapport aux sujets sains dans la précédente étude (étude II.2.). Nous avons également évalué le sens subjectif de soi au moyen d'un questionnaire d'anosognosie que nous avons élaboré, et les capacités de métacognition au moyen un paradigme R/K. Enfin, l'impression de changement a été évaluée par les participants à l'aide d'une échelle d'évaluation globale. Les proches ont également évalué l'impression de changement qu'ils percevaient chez les patients en complétant une échelle globale et une l'échelle de changement de personnalité de l'IOWA (Juillerat et al., 1998).

Les résultats ont montré un déficit des différentes composantes du Self chez les patients atteints de MA, ainsi qu'un lien étroit entre ces composantes. Les analyses corrélationnelles ont mis en évidence un lien entre le SC évalué par le TST, d'une part, et les capacités d'intégration des SDMs au Self et la Mab dans sa composante sémantisée, d'autre part. Ces résultats suggèrent que le SC dépend des processus conjoints de sémantisation et d'intégration (Singer & Blagov et al., 2004 ; Pasupathi et al., 2007 ; Prebble et al., 2013). De plus, le sens subjectif de soi évalué par la conscience des troubles apparaît corrélé à toutes les autres composantes du Self. Ceci conforte l'hypothèse de Prebble et al. (2013) selon laquelle il constitue un prérequis à l'ensemble des composantes du Self. Par ailleurs, les patients ne se perçoivent pas plus changés que les contrôles malgré le vécu de la maladie, ce qui pourrait relever de mécanismes de protection psychologiques (Clare, 2003), dans la mesure où nous n'avons pas établi de lien avec l'anosognosie ni avec le déficit en Mab. Finalement, l'impression de changement rapportée par les proches est directement liée à l'anosognosie (classiquement rapportée comme facteur de stress, Kelleher et al., 2016) et à l'effritement du SC évalué par le TST. Les résultats permettent donc de faire le lien entre certaines composantes du Self fragilisées chez les patients et les changements perçus par les aidants. Cette étude a également l'intérêt d'indiquer de potentielles pistes de prise en charge de réminiscence, notamment basée sur les SDMs et leur intégration, qui pourrait renforcer le SC. D'un point de vue théorique, en étudiant conjointement les différentes composantes du Self telles qu'elles ont été définies dans le modèle de Prebble et al. (2013), cette étude apporte des réponses sur les liens qu'elles entretiennent. Le sens subjectif de soi apparaissant comme un prérequis à toutes les autres composantes du Self, l'hypothèse d'un éventuel substrat anatomique commun pouvant supporter le sens subjectif de soi s'est posée. Les études d'imagerie chez les sujets sains montrent l'implication des régions de la ligne corticale médiane, en particulier le cPFm, comme le suggère le cas de Henry dont l'atrophie prédomine dans cette région (étude II.1.). C'est ce questionnement qui sera au centre de l'étude volumétrique à suivre (II.4.).

### **Etude II.3 Le Self dans la maladie d'Alzheimer – Etude neuropsychologique**

**Résumé :** Le Self est un ensemble complexe de représentations centrées sur soi, constitué de souvenirs et faits personnels, de connaissances sur soi et d'un sujet qui possède l'ensemble de ces représentations. Récemment, Prebble et al. (2013) ont proposé un modèle cohérent du Self, intégrant des caractéristiques essentielles telles que : Unité–Continuité et Subjectivité–Objectivité. Différentes composantes ont ainsi été définies : le sens subjectif de soi, le Self conceptuel, la continuité phénoménologique véhiculée par la mémoire autobiographique (Mab) épisodique, et la continuité sémantique liée à la composante sémantique de la Mab. Le cadre théorique est ainsi posé pour tenter d'évaluer les relations qui existent entre les différentes composantes du Self. Or la maladie d'Alzheimer (MA) se caractérise par l'altération plus ou moins systématique de ces différentes composantes au cours de son évolution, même si cette altération est controversée pour le Self-conceptuel qui apparaît plus résistant. L'étude des patients atteints de MA constitue donc une opportunité d'étudier le Self dans ses différentes composantes, ce que nous avons voulu faire en nous basant sur le modèle de Prebble et collaborateurs (2013) et en intégrant l'impression de changement perçue par les patients et par leurs proches.

Nous avons inclus 14 patients atteints de MA prodromale à légère et 14 sujets sains appariés en âge, genre et niveau d'éducation. Les différentes composantes du Self ont été évaluées : (i) par l'étude de la Mab (i.e., AI : Autobiographical Interview) dans sa composante épisodique (AI-Epi) et dans sa composante sémantisée (AI-Sem) et de la sémantique personnelle (SP), (ii) par l'étude du processus d'intégration au Self des souvenirs marquants (i.e., SDMs-Self : Self Defining Memories-Self) qui consiste à donner du sens pour soi aux souvenirs, (iii) par l'étude du Self conceptuel (i.e., TST : Twenty Statement Test ; TSCS-II : Tennessee Self-Concept Scale II), et (iv) par l'étude du sens subjectif de soi sous la forme de l'anosognosie et la métacognition ; l'impression de changement a été évaluée par les participants (Chgt-Auto) et leurs proches (Chgt-Hétéro et échelle de l'IOWA)

Nous avons montré que les différentes composantes du Self étaient déficitaires chez les patients atteints de MA et qu'elles entretenaient entre elles d'étroites relations. C'est tout d'abord le cas du Self-conceptuel évalué par le TST, qui est corrélé aux capacités d'intégration des SDMs au Self, et à la Mab dans sa composante sémantisée (AI-Sem), suggérant que le Self-conceptuel dépend des processus conjoints de sémantisation et d'intégration. Le sens subjectif de soi, évalué par la conscience des troubles, apparaît corrélé à toutes les autres composantes du Self, confortant l'hypothèse de Prebble et collaborateurs (2013), selon laquelle il constitue un prérequis à l'ensemble des composantes du Self. Par ailleurs, les patients ne se perçoivent pas plus changés que les contrôles malgré le vécu de la maladie, ce qui peut relever de mécanismes de protection psychologiques, puisque nous n'avons pas établi de lien avec l'anosognosie ou le déficit en Mab. Finalement, l'impression de changement rapportée par les proches est directement liée à l'anosognosie et à l'effritement du Self-conceptuel, ce qui constitue des pistes intéressantes de prise en charge.



## 1. Introduction

Le Self fait l'objet de l'intérêt des philosophes, psychologues de longue date, et plus récemment, des chercheurs en Neurosciences cognitives. Le Self est un terme qui ne connaît pas d'équivalent en Français et qui est emprunté à la langue anglaise pour désigner une notion proche de l'identité personnelle et de la conscience de soi. Le Self est constitué de représentations personnelles qui répondent à la question « qui suis-je ? ». Il se caractérise par une unité et une continuité (J. Locke, 1960 ; E. Erikson, 1972), par la multiplicité de ses représentations (Klein, 2010) et par l'association d'un sujet et d'un objet (W. James, 1890). Dans les différents modèles du Self, la mémoire autobiographique (Mab) entretient une relation étroite avec le Self (e.g. Conway, 2000 ; Klein, 2010 ; Prebble et al, 2013), permettant en particulier de lui conférer une continuité dans le temps. Le modèle de Self plus récent proposé par Prebble et al. (2013), sur lequel nous allons nous baser (présenté sous la forme d'une matrice à deux entrées, voir Figure 1 dans la discussion pour une version légèrement modifiée), a l'intérêt de synthétiser l'essentiel des caractéristiques du Self selon deux axes : le Self présent vs. le Self à long terme (axe de la temporalité, vertical), et le Self subjectif vs. le Self objectif (axe de la subjectivité, horizontal). Sont ainsi délimitées quatre composantes différentes du Self. (i) La première composante est le **sens subjectif de soi**, qui correspond au Self subjectif au moment présent (Figure 1.A., axe du haut, à gauche). Elle est elle-même constituée de deux niveaux de complexité hiérarchiques et constituerait un prérequis à toutes les autres composantes. Au niveau plus élémentaire, on retrouve le Self « pré-réflexif » qui donne à un individu une impression d'unité, d'être l'acteur de ses mouvements et le propriétaire de ses perceptions. Ce niveau corporel du Self correspond aux notions de « Self minimal » (Gallagher, 2000) et de « soi central » (Damasio, 2002). Dès l'instant que le Self interagit avec son environnement en créant des représentations d'autrui et de lui-même qui impliquent des capacités de méta-représentations (Klein & Gangi, 2010), le niveau de conscience plus élaboré, réflexif, est désigné par le terme « Self-awareness » qui ne connaît pas non plus d'équivalent en Français. C'est à ce niveau de représentation que nous faisons référence en parlant de *sens subjectif de soi* dans le présent travail. (ii) Le **Self-conceptuel** (SC) correspond au Self objectif au moment présent (Figure 1.B., axe du haut, à droite). Il s'agit d'un ensemble de représentations personnelles qui incluent des concepts sur soi tels que les rôles sociaux et les traits de personnalité, l'estime de soi et l'image de soi. Nous désignons cette composante par « Self-conceptuel » même si ce terme correspond uniquement au premier type de représentation alors que « Self-concept » désigne l'ensemble dans la version anglo-saxonne. (iii) La **Continuité phénoménologique** correspond au Self subjectif à long terme (Figure 1.C., axe du bas à gauche). Il n'est autre que la conscience autoéotique qui est associée au voyage mental dans le temps (Tulving, 1985 ; 2002). C'est ce qui permet au sujet de revivre un souvenir dans son contexte d'encodage avec le

sentiment qu'il lui est personnel, ou encore de se projeter dans l'avenir. (iv) La dernière composante est la **Continuité sémantique** qui correspond au Self objectif à long terme (Figure 1.D., axe du bas, à droite). Elle est constituée de connaissances et faits personnels, de souvenirs sémantisés, de périodes et scripts de vie. Ce modèle du Self de Prebble et al. (2013) offre un cadre théorique permettant de questionner le lien entre les différentes composantes du Self. Les auteurs postulent notamment qu'il existe un lien étroit entre SC et Mab dans sa composante sémantisée, d'une part, et entre le sens subjectif de soi et la conscience autoérotique, d'autre part. De façon plus générale, les auteurs proposent que le sens subjectif de soi est un prérequis à toutes les autres composantes du Self.

Les études cliniques présentent le SC comme un sous-système de mémoire sémantique qui serait indépendant de la mémoire sémantique générale et de la Mab (revue dans Klein, 2010). En particulier, des connaissances personnelles, telles que les traits de personnalité, apparaissent préservées chez des patients ayant une amnésie épisodique et peuvent être mis à jour sans que le sujet n'ait à se rappeler consciemment d'événements illustratifs (e.g. le patient KC de Tulving, 1993 ; patient WJ de Klein & Loftus, 1996 ; patient DB de Klein et al., 2002). L'équipe de Klein a également rapporté des cas de patients où le SC était préservé malgré l'altération de la composante sémantique de la Mab (Klein & Lax, 2010), ou encore l'altération de la mémoire sémantique générale (Klein et al., 2010). Concernant le sens subjectif de soi, les études de patients amnésiques montrent qu'il est préservé chez les patients ayant une amnésie liée à des lésions temporo-mésiales, comme c'est le cas de HM (Corkin, 2002 ; voir aussi CW dans Wilson et al., 2008 ; KC dans Tulving, 1993 ; 2005), alors que les patients atteints de certaines lésions préfrontales perdent à la fois le sens subjectif de soi et la Mab épisodique (B. Levine et al., 1999 ; Stuss & Levine, 2002). Prebble et collaborateurs (2013) proposent que la perte du sens subjectif de soi, liée aux lésions préfrontales, entraîne un effondrement de la conscience autoérotique comme si le premier servait de fondation à la seconde.

La maladie d'Alzheimer (MA) constitue un modèle privilégié pour étudier le lien entre les composantes du Self puisqu'elle se caractérise par une perte des souvenirs autobiographiques (e.g. Piolino et al., 2003 ; Addis & Tippett, 2004 ; Gilboa et al., 2005 ; Addis et al., 2009 ; Irish et al., 2011 ; Philippi et al., 2012). Le profil de Mab se caractérise par une atteinte précoce de la composante épisodique et plus tardivement de la composante sémantique avec un phénomène de sémantisation des souvenirs préservés (Addis et al., 2009 ; Piolino et al., 2003 ; Moses et al., 2004 ; Irish et al., Cortex 2011 ; Philippi et al., 2015). Ceci donne l'opportunité de différencier l'influence de ces deux composantes sur le Self au moment présent. L'absence de conscience des troubles, ou anosognosie, qui marque inéluctablement l'évolution de la maladie (Souchay, 2007 ; Rosen, 2011 ; Zamboni, 2013) permet d'accéder au sens subjectif de soi chez ces patients, difficilement accessible par des paradigmes expérimentaux chez des sujets sains (Prebble et al., 2013). Les études qui se sont intéressées au Self

dans la MA n'aboutissent pas à des conclusions consensuelles (revue dans Caddell & Clare, 2010). Il s'agit souvent d'études portant sur de faibles effectifs, à des stades hétérogènes de la maladie, avec des paradigmes expérimentaux variés allant de l'utilisation du pronom « je » et la reconnaissance dans le miroir, à une évaluation quantitative du SC. Jusque-là, la comparabilité des études était également limitée par un manque de définition commune (Prebble et al., 2013). Des études de cas suggèrent une préservation du SC du passé avec cependant un défaut de mise à jour (Klein et al., 2003 ; Hehman et al., 2005). Deux études ont étudié conjointement différentes composantes du Self, à savoir la Mab dans ses composantes épisodique et sémantique, et le SC (Addis & Tippett, 2004 ; Naylor & Clare, 2008), en plus de l'anosognosie dans l'étude de Naylor et Clare (2008), reflétant le sens subjectif de soi. Addis et Tippett (2004) ont montré que le SC était fragilisé, en lien avec la perte des souvenirs de la jeunesse, mais ces résultats n'ont pas été répliqués par Naylor et Clare (2008). Ces derniers ont montré que les patients avaient un sens de soi d'autant plus affirmé qu'ils n'avaient pas conscience de leurs troubles, suggérant ici le rôle de mécanismes de défense psychologiques pour protéger le Self menacé par la maladie et pour maintenir une continuité avec le Self pré-morbide (Clare, 2003).

L'étude des souvenirs marquants (SDMs, pour Self-defining Memories), rarement menée dans la MA (Martinelli et al., 2012 ; El Haj et al., 2015) est également un moyen intéressant de mettre à jour le lien entre la Mab et le SC. Il a été montré que les patients perdent la capacité de produire des SDMs épisodiques, mais peuvent en produire dans une version sémantisée (Martinelli et al., 2012). De plus, ils perdent la capacité à extraire du sens de leurs souvenirs (El Haj et al., 2015). Ce processus narratif d'intégration apparaît diminué dans notre précédente étude (II.2., Ben Malek et al., soumis) et directement associé à la réduction du SC, révélant le processus d'intégration comme étant un mécanisme qui permet d'alimenter le SC à partir des souvenirs autobiographiques. Dans une autre étude (II.1., Philippi et al., soumis), nous avons décrit le cas d'un patient atteint de MA à un stade prodromal, avec un profil cognitif et d'imagerie cérébrale atypique, mais très instructif dans le contexte du Self. En effet, ce patient n'était capable de produire aucun trait personnel, ni le moindre souvenir personnel, que ce soit dans une forme épisodique ou sémantisée. Il avait, par ailleurs, des performances basses en sémantique personnelle et était étonnamment anosognosique pour le stade de sa maladie. Ce profil cognitif inattendu à ce stade a pu être mis en relation avec la présence d'un pattern d'atrophie cérébrale atypique, particulièrement marqué au niveau des régions préfrontales médianes. L'observation de ce cas unique suggère que l'altération du sens subjectif de soi liée à l'atteinte préfrontale médiane entraîne un effondrement de la conscience autoétiologique et de l'ensemble des composantes du Self, concordant avec le postulat de Prebble et collaborateurs (2013), selon lequel le sens subjectif de soi serait un prérequis aux autres composantes du Self. Cette

hypothèse mérite d'être testée avec les mêmes méthodes d'évaluation à l'échelle d'un groupe de patients atteints de MA.

**Objectif et hypothèses de travail :** L'objectif du présent travail est d'étudier les relations entre les différentes composantes du Self dans la MA en se basant sur le modèle de Prebbe et collaborateurs (2013) et en lien avec les changements perçus par les proches des patients.

Nous avons fait l'hypothèse que les différentes composantes du Self seraient étroitement liées :

(i) le SC serait directement lié à la composante sémantique de la Mab (souvenirs sémantisés et sémantique personnelle),

(ii) le sens subjectif de soi (représentée par l'anosognosie et la métacognition) serait lié à la composante épisodique de la Mab, mais aussi corrélé aux autres composantes du Self dont il constituerait un prérequis,

(iii) l'impression de changement perçue par les proches différerait d'autant plus de l'impression de changement perçue par le patient que le degré d'anosognosie serait élevé. De plus, elle serait corrélée avec le sens subjectif de soi et le SC plutôt qu'avec la Mab. Nous nous attendons également à ce que l'impression de changement perçue par le patient soit corrélée positivement à la composante sémantique de la Mab (susceptible de sous-tendre le sentiment de continuité chez ces patients), et négativement à l'anosognosie.

## **2. Matériel et méthodes :**

### **2.1. Participants**

Quatorze patients et 14 sujets sains ont été inclus dans cette étude préliminaire, qui sera complétée. Les deux groupes étaient appariés en âge, genre et niveau d'étude (Tableau 1).

**Patients :** Quatorze patients atteints de MA prodromale à légère, recrutés au CMRR du CHU de Strasbourg, ont été inclus dans l'étude. Il s'agissait de cinq femmes et de neuf hommes, âgés de 65 à 85 ans ( $M = 73,7$  ;  $ET 5,8$ ), ayant eu en moyenne 13,2 années ( $ET 2,7$ ) d'éducation formelle. Le diagnostic de MA répondait aux critères de McKhann et al. (2011) et de Albert et al. (2011) pour les patients au stade de troubles cognitifs légers (MCI, pour Mild Cognitive Impairment), ainsi qu'aux plus récents critères de Dubois et al. (2014) pour les deux sous-groupes. Le score au Mini Mental State Examination (MMSE ; Folstein et al., 1975) variait entre 20 et 27 ( $M = 23,9$  ;  $ET 2,2$ ) et le score à la CDR (Clinical Dementia Rating scale, Huges et al., 1982) était de 0,5 pour les sept patients au stade MCI et de 1 pour les sept patients au stade léger. Les participants n'avaient aucune comorbidité neuropsychiatrique, et notamment pas de critères pour une démence vasculaire (indice ischémique

de Hachinski inférieur ou égal à 4 ; Hachinski et al., 1975), pour une maladie à corps de Lewy (cMcKeith et al., 2005), pour un syndrome dépressif (score à la GDS inférieur à 4, Geriatric Depression scale ; Sheikh & Yesavage, 1986). L'examen neurologique physique ne mettant en évidence aucune anomalie significative. Les patients devaient également avoir une bonne maîtrise de la langue Française, un niveau d'éducation minimal de 9 ans, l'absence de handicap sensoriel significatif susceptible de perturber la passation de l'évaluation neuropsychologique, avoir un proche disponible pour participer à l'étude et n'avoir aucune contre-indication à l'IRM.

**Sujets contrôles :** les participants sains inclus en tant que sujets contrôles ont été recrutés par voie de presse et par l'intermédiaire du Centre d'Investigations Clinique du CHU de Strasbourg. Il s'agissait de cinq femmes et de neuf hommes, âgés de 65 à 79 ans ( $M = 72,2$  ;  $ET 4,7$ ), ayant eu en moyenne 14,1 années ( $ET 1,9$ ) d'éducation formelle. Leur score au MMSE variait entre 27 et 30 ( $M = 28,9$  ;  $ET 1,0$ ), ils n'avaient aucune plainte cognitive et étaient parfaitement autonomes. Les participants n'avaient aucune comorbidité neuropsychiatrique, et notamment pas de syndrome dépressif (score à la GDS inférieur à 4), et leur examen neurologique ne mettait en évidence aucune anomalie significative. Comme les patients, les participants devaient avoir une bonne maîtrise de la langue Française, un niveau d'éducation minimal de 9 ans, l'absence de handicap sensoriel significatif susceptible de perturber la passation de l'évaluation neuropsychologique et n'avoir aucune contre-indication à l'IRM.

**Tableau 1 :** Comparaison des données démographiques des patients MA et des sujets contrôles

	Patients MA (n=14)	Sujets contrôles (n=14)	Statistiques
<b>Age</b> Moyenne (ET)	73,7 (5,8)	72,2 (4,7)	$t = 0,76$ ; $p = 0,47$
<b>Genre (F/M)</b>	5 / 9	5 / 9	$Khi2 = 0,0$ ; $p = 1,0$
<b>NCS</b> Moyenne (ET)	13,2 (2,7)	14,1 (1,9)	$t = -0,97$ ; $p = 0,26$
<b>MMSE</b> Moyenne (ET)	23,9 (2,2) *	28,9 (1,0)	$t = -7,64$ ; $p = 0,006$

F = féminin ; M = masculin ; NSC = niveau socio-culturel ; ET = écart-type ;  $t = t$  de Student ; \*  $p \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,005$

## 2.2. Evaluation neuropsychologique :

**Ligne de base :** Les capacités cognitives générales telles que la mémoire antérograde verbale (RLRI16, Grober et al., 1988), le langage (DO80, Deloche & Hannequin, 1997 ; fluence sémantique, Thurstone & Thurstone, 1964), les praxies (Mahieux-Laurent et al., 2009), les fonctions exécutives (BREF, Dubois et al., 2000; TMT B, Goul & Brown, 1970), les mémoires à court terme et de travail auditivo-verbales

(mémoire des chiffres, Wechsler, 1989), et l'attention (TMT A, Goul & Brown, 1970) ont été évaluées chez les patients, en plus de l'évaluation spécifique des composantes du Self.

**Evaluation spécifique du Self :** les participants ont passé des tâches visant à évaluer les différentes composantes du Self. Celles-ci peuvent être regroupées dans le domaine de la Mab avec une composante sémantique et épisodique, du SC, du sens subjectif de soi. Enfin, nous avons ajouté une évaluation du changement global.

**Tests évaluant la Mab :**

**Autobiographical interview (AI, B. Levine et al., 2002) :** nous avons demandé aux participants de rappeler des souvenirs d'évènements personnels selon cinq périodes de vie proposées (0 à 5 ans, 15 à 30 ans, 30 à 50 ans, 50 à [l'âge actuel – 1], l'année précédente). Les participants devaient rappeler, dans la mesure du possible, deux souvenirs par période de vie avec un maximum de 10 souvenirs. Pour les aider à se remémorer des souvenirs, les participants se sont vus proposer une liste de 20 mots « indices » (e.g., voiture, tache, four), mais des souvenirs sans rapport avec les mots indices étaient également pris en compte. Les souvenirs ont été enregistrés et retranscrits verbatim. Cette tâche est destinée à coter les souvenirs selon un système complexe destiné à rendre compte du niveau de détail de façon quantitative et à classer les souvenirs selon leur spécificité. Pour cette analyse préliminaire, nous nous sommes uniquement basés sur le questionnaire de recueil de l'AI sans utiliser ce système de cotation. Pour la cotation, nous avons utilisé le système semi-quantitatif du test de Crovitz modifié (TCm, Graham & Hodges, 1997), déjà utilisé dans de précédentes études (Philippi et al., 2012 ; Philippi, Rousseau, et al., 2015 ; Philippi, Botzung, et al., 2015). Les souvenirs sont classés sur une échelle de 5 points selon leur spécificité en termes de contexte spatio-temporel et leur niveau de détail : 0 correspond à l'absence de réponse ; 1 à un fait sémantique en rapport avec le mot indice, mais ne correspondant pas à un fait personnel ; 2 à un évènement sémantisé ou répété peu détaillé ; 3 à un évènement sémantisé ou répété détaillé ; 4 à un évènement rattaché à une contexte spatio-temporel spécifique mais peu détaillé ; et 5 à un évènement spécifique et détaillé. La cotation a été réalisée par deux évaluateurs indépendants (NP & AB), dont l'un était en aveugle par rapport au statut des participants, avec une bonne concordance inter-juge ( $\alpha = 0,77$ ). Pour les analyses, nous avons pris en compte le score global selon la cotation du TCm (*AI-TCm*), ainsi que la proportion de souvenirs cotés 4 ou 5 points sur le nombre de souvenirs rapportés pour refléter les capacités en Mab épisodique (*AI-Epi*), et la proportion de souvenirs cotés 2 à 5 points sur 10 souvenirs potentiellement rappelés pour refléter les capacités à fournir des souvenirs sémantisés (*AI-Sem*) dans la lignée de ce que nous avons fait dans une précédente étude (Philippi, Rousseau, et al., 2015). Nous avons également inclus une évaluation de la fréquence de répétition de l'évènement et un jugement du niveau de conscience et

de la perspective associée au souvenir. L'analyse des émotions et de l'importance personnelle des souvenirs ne sera pas prise en compte dans le présent travail.

**Etude des souvenirs marquants ou « Self-defining memories » (SDMs, Blagov & Singer, 2004) :** nous avons demandé aux participants de se remémorer jusqu'à 5 souvenirs marquants selon les instructions standards décrites par Singer & Blagov (2001) : les souvenirs devaient dater de plus d'un an, être vivaces, associés à des émotions intenses et fréquemment répétés ou repensés. Les souvenirs devaient concerner des aspects et préoccupations importants dans la vie de l'individu et être liés à des souvenirs sur le même thème. Les instructions étaient données environ une semaine avant l'entretien pour que le participant ait le temps de réfléchir en profondeur à ses souvenirs les plus importants et d'écrire un résumé. Pour les patients, il était demandé aux proches de ne pas les orienter mais uniquement de leur faire penser à y réfléchir. Après une phase de rappel libre, les patients devaient préciser certains détails épisodiques des souvenirs selon un questionnaire semi-structuré (âge au moment de l'évènement, localisation, ce qui s'est passé, qui était présent, comment eux-mêmes et les autres ont réagi) et décrire les caractéristiques des SDMs (i.e. vivacité, émotions, fréquence de rappel, importance personnelle et lien avec d'autres souvenirs). Dans une seconde phase du test, il était demandé aux participants d'expliquer dans quelle mesure le souvenir les définit en tant qu'individu (« dans quelle mesure ce souvenir explique-t-il la personne que vous êtes devenue ? Qu'est-ce que cet évènement a changé en vous ? »). Ceci correspond à l'intégration ou au « meaning-making ». Les souvenirs ont été enregistrés et retranscrits verbatim. Les caractéristiques des SDMs ont déjà été étudiées en détails dans l'étude II.2. (Ben Malek et al., soumis). Dans la présente étude nous nous intéresserons uniquement au nombre de SDMs (*SDM-Nb.*) rapportés et à l'intégration explicite au Self (*SDM-Self*). L'intégration au Self a été évaluée par deux cotateurs indépendants (NP & HBM), avec une bonne concordance inter-juge ( $\kappa = 0,82$ ).

**Questionnaire de sémantique personnelle (SP) :** Nous avons développé un questionnaire de SP sur 10 points en nous inspirant de l'Autobiographical Memory Interview (AMI, Kopelman et al., 1989). Les questions portaient sur l'âge des participants, leur date de naissance, leur adresse actuelle, le nom d'un enseignant et la classe concernée, leur dernier diplôme et l'établissement dans lequel il a été obtenu (ou leur premier travail et employeur à défaut), la date et le lieu de leur mariage (ou d'un proche), le nom, l'âge et la date de naissance de leur premier enfant, leur dernière profession et le dernier emploi, le nom d'un collègue, le lieu et la cause de leur dernière hospitalisation, l'endroit où ils ont passé leur dernier anniversaire et la dernière réunion de famille et le nom des personnes présentes.

**Tests évaluant le Self-conceptuel :**

**Twenty-statement test (TST, Kuhn & McPartland, 1954) :** il était demandé aux participants de donner jusqu'à 20 affirmations répondant à la question « qui suis-je ? », en complétant la phrase « Je suis... ». Des indices sur les différentes catégories de réponses possibles parmi les cinq domaines de l'identité (physique, personnel, familial, social, moral) étaient proposés, ainsi que des exemples correspondant à chaque catégorie, afin de limiter un éventuel déficit d'initiation. Une administration orale du test était proposée aux patients pour faciliter la passation du test. Dans ce cas les réponses étaient transcrites par l'examineur. Le nombre de réponses et le nombre de catégories abordées ont été comptabilisés, reflétant la force et la complexité du Self, respectivement (Rhee et al., 1995 ; Addis & Tippett, 2004). Les réponses répétitives ou qui ne répondaient pas à la question d'intérêt n'étaient pas prises en compte. Nous avons comparé à la fois le nombre total de réponses données (*TST-Tot.*) et le nombre de catégories évoquées (*TST-Cat.*).

**Tennessee Self-concept scale (TSCS-II, Fitts & Warren, 1996) :** seuls les 21 items d'identité du TSCS-II ont été proposés aux participants (Addis & Tippett, 2004), évaluant les cinq domaines identitaires (physique, personnel, familial, social, moral). Il s'agit de phrases descriptives que le participant doit coter sur une échelle en 5 points afin de déterminer dans quelle mesure elles le décrivent (« toujours fausse », « fausse la plupart du temps », « parfois vraie parfois fausse », « vraie la plupart du temps », « toujours vraie »). L'administration du questionnaire a été adaptée à l'oral pour faciliter la passation aux patients. Comme dans de précédentes études (Addis & Tippett, 2004 ; Naylor & Clare, 2008, and Martinelli et al., 2012), le score global a été pris en compte (*TSCS-II-Tot.*), reflétant la valence du Self, et le nombre de réponses extrêmes (*TSCS-II-1&5*), reflétant le degré de certitude du Self.

**Tests évaluant le sens subjectif de soi :**

**Questionnaire d'anosognosie :** nous avons développé un questionnaire sur 10 points pour évaluer le degré d'anosognosie des patients. Il leur était demandé pour quelle raison ils consultaient un médecin, prenaient des traitements médicamenteux, s'ils avaient dû abandonner des activités, s'ils avaient besoin d'aide pour certaines d'entre elles, et finalement, comment ils évaluaient leurs capacités mnésiques. Pour chaque item, 2 points étaient attribués si le patient justifiait la réponse par la MA, 1 point si la réponse reflétait l'existence de problèmes de mémoire sans la conscience d'une maladie, et 0 point si la réponse reflète une absence de conscience des troubles. Dans le cas des patients au stade de troubles cognitifs légers, chez qui les activités quotidiennes ne sont pas affectées, 2 points étaient attribués pour les deux questions relatives aux activités. Il faut noter que le score obtenu reflète la conscience des troubles et est inversement corrélé au degré anosognosie. Ce questionnaire n'était pas applicable à des sujets sains.



**Métacognition :** les participants ont également été évalués par un paradigme « Remember/Know/Guess » (R/K/G ; Gardiner et al., 1998) associé à un test de mémoire antérograde verbale de reconnaissance adapté sur 25 items à partir du Recognition Memory Test for Words (RMTW, Warrington, 1984). Pour renforcer l'encodage, il était demandé aux participants de dire si les mots leur étaient négatifs, positifs, ou neutres. Ensuite, dans une phase de reconnaissance à choix forcé, le sujet devait choisir entre l'item cible et un distracteur celui qu'il a vu durant la phase d'encodage. Pour chaque item, le sujet devait justifier sa réponse en précisant s'il avait l'impression de se « rappeler » du contexte d'encodage (réponse R pour « remember »), de « savoir » en se basant sur un sentiment de familiarité (réponse K pour « know »), ou de « deviner » (réponse G pour « guess »). Pour refléter les capacités de métacognition, nous avons pris en compte le nombre de bonnes réponses justifiées par une réponse R (*RMTW-R*), avec un maximum possible de 25, et avons calculé pour chaque participant un coefficient de corrélation  $\gamma$  (*RMTW- $\gamma$*  ; Goodman and Kruskal, 1954 ; Souchay et al., 2007) où  $\gamma = [RCR-FRR] / [RCR+FRR]$ , avec RCR = nombre de réponses correctes justifiées par une réponse R, FRR = nombre de fausses réponses justifiées par une réponse R. Ce coefficient varie entre +1 à -1, les capacités de métacognition étant d'autant meilleur que le coefficient est positif et élevé.

**Evaluation du changement :**

**Echelle d'évaluation des changements de personnalité :** les proches de l'ensemble des patients et de 9 sujets sains ont rempli une échelle de changement de personnalité adaptée à partir de l'échelle d'IOWA des changements de personnalité (Juillerat et al., 1999). Pour 30 caractéristiques de la personnalité (e.g., irritabilité, manque d'initiative, persévération, dépression, impulsivité, perfectionnisme), il est demandé aux proches de choisir le descriptif qui correspond le mieux aux situations actuelle et prémorbide. Les consignes ont été légèrement modifiées afin de les adapter à la nature neurodégénérative de la pathologie, en demandant au proche de considérer la période dix ans en arrière comme étant la période prémorbide. Pour les sujets sains, il était simplement précisé que le test évaluait l'effet du vieillissement normal. Nous avons considéré le score global de changement en additionnant la valeur absolue du changement rapporté pour chaque item entre la situation actuelle et prémorbide.

**Impression globale de changement :** nous avons également demandé aux participants et à leur proche indépendamment, d'évaluer dans quelle mesure le sujet avait changé sur les 10 dernières années en leur proposant une échelle de Lickert en 5 points allant de « pas du tout » à « énormément ».

### 2.3. Analyses statistiques

Les comparaisons inter-groupes ont été menées à l'aide d'un test t de Student. Les souvenirs obtenus à l'AI et l'intégration des SDMs au Self ont été évalués par deux cotateurs indépendants. La concordance entre les cotations a été évaluée sur 20% des souvenirs par un coefficient  $\alpha$  de Krippendorff pour l'AI-TCm et par un coefficient  $\kappa$  de Cohen pour l'intégration au Self. Les analyses corrélationnelles ont été menées à l'aide d'un test de Pearson. Pour éviter de multiplier les variables testées pour chaque hypothèse, nous avons utilisé le score le plus représentatif pour chaque test (i.e., TST-Tot. ; TSCS-II-Tot. ; RMTW- $\gamma$  ; AI-TCm ; SDM-Self). Etant donné que plusieurs variables d'intérêt étaient corrélées au score du MMSE, au niveau socio-culturel et à la fluence verbale, des corrélations partielles ont également été calculées en intégrant ces covariables. Seules les corrélations partielles intégrant le score au MMSE ont modifié certains résultats et seront présentées. Une transformation d'Arcsin a été appliquée aux données exprimées en pourcentage ou sous la forme d'un coefficient avant les analyses statistiques. De plus, la normalité des données a été vérifiée en utilisant un test de Kolmogorov-Smirnov.

## 3. Résultats

### 3.1. Comparaison des composantes du Self entre patients MA et sujets sains

#### 3.1.1. Mémoire autobiographique :

Les résultats des comparaisons inter-groupes concernant la Mab sont résumés dans le tableau 2.

**AI** : Les patients atteints de MA avaient des capacités de Mab significativement inférieures à celles des sujets contrôles, tant au regard du score global selon la cotation du TCm (AI-TCm à 26,3 [ET 9,0] et 41,3 [ET 5,0], respectivement,  $p = 0,04$ ) que de la proportion de souvenirs épisodiques (AI-Epi à 48,1% [ET 24,6] et 83,0% [ET 17,3], respectivement,  $p = 0,007$ ) et sémantisés (AI-Sem à 72,1% [ET 18,5] et 96,4% [ET 8,4], respectivement,  $p = 0,002$ ).

**SDM** : Les patients MA ont évoqué en moyenne moins de SDMs que les sujets contrôles (SDM-Nb. à 4,4 [ET 0,6] et 4,8 [ET 0,4],  $p = 0,04$ ), et ces SDMs étaient moins fréquemment intégrés au Self chez les patients MA que chez les contrôles (SDM-Self à 32,5% [ET 33,5] et 70,7% [ET 21,6], respectivement,  $p = 0,001$ ).

**SP** : Les patients MA avaient des scores de SP significativement inférieurs à ceux des contrôles (SP à 8,5 [ET 1,3] et 9,9 [ET 0,2], respectivement,  $p = 0,04$ ).

**Tableau 2** : Comparaison des résultats de l'évaluation spécifique de la Mab dans ses différentes composantes entre les patients MA et les sujets contrôles.

	<b>Patients MA (n=14)</b>	<b>Sujets contrôles (n=14)</b>	<b>Statistiques</b>
<b>AI – TCm</b> Moyenne (ET)	26,3 (9,0) *	41,3 (5,0)	$t = -5,43 ; p = 0,04$
<b>AI – Epi. (%)</b> Moyenne (ET)	48,1 (24,6) **	83,0 (17,3)	$t = -3,59 ; p = 0,007$ #
<b>AI – Sem. (%)</b> Moyenne (ET)	72,1 (18,5) **	96,4 (8,4)	$t = -3,70 ; p = 0,002$ #
<b>SDM – Nb.</b> Moyenne (ET)	4,4 (0,6) *	4,8 (0,4)	$t = -2,10 ; p = 0,04$
<b>SDM – Self (%)</b> Moyenne (ET)	32,5 (33,5) **	70,7 (21,6)	$t = -3,67 ; p = 0,001$ #
<b>SP</b> Moyenne (ET)	8,5 (1,3) **	9,9 (0,2)	$t = -4,00 ; p < 0,001$

AI-TCm = score global selon la cotation du test de Crovitz modifié (TCm) obtenu lors de l'Autobiographical interview (AI) ; AI-Epi. = proportion de souvenirs épisodiques, coté 4 ou 5 selon le TCm ; AI-Sem = proportion de souvenirs sémantisés, cotés 2 à 5 selon le TCm ; SDM-Nb. = nombre de SDMs ; SDM-Self = proportion de SDM intégrés au Self ; SP : score de sémantique personnelle ; ET = écart-type ;  $t = t$  de Student ; \*  $p \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; #Evaluation statistique réalisée après transformation d'Arcsin.

### 3.1.2. Self-conceptuel :

**TST** : Le nombre de réponses (TST-Tot.) et de catégories évoquées (TST-Cat.) au TST étaient significativement inférieurs chez les patients par rapport aux contrôles (TST-Tot. [ET 3,2] et 12,7 [ET 3,9], respectivement,  $p < 0,001$ ; TST-Cat. à 3,1 [ET 1,5] et 4,7 [ET 0,6], respectivement,  $p < 0,001$ )

**TSCS-II** : Aucune différence n'a été mise en évidence entre les scores des patients et des sujets contrôles, que ce soit en termes de score global ou de nombre de réponses extrêmes.

### 3.1.3. Sens subjectif de soi :

**Anosognosie** : Les patients avaient un score moyen de 7,7 (ET 2,5) au questionnaire d'anosognosie. Il s'agit d'un test non applicable aux sujets contrôles. Il faut noter que les six des 7 patients au stade MCI de MA avaient un score de 10/10 et leur score moyen était de 9,9 (ET 0,4), alors qu'il était de 5,6 (ET 1,7) chez les patients au stade de démence légère.

**Métacognition :** Le nombre de bonnes réponses justifiées par une réponse R (RMTW-R) et le coefficient  $\gamma$  (RMTW- $\gamma$ ) étaient significativement inférieurs chez les patients par rapport aux sujets contrôles (RMTW-R à 10,9 (ET 6,6) et à 23,9 (ET 1,9) respectivement,  $p < 0,001$  ; RMTW- $\gamma$  à 0,62 (ET 0,38) et à 1,0 (ET 0,0) respectivement,  $p = 0,007$ ). Il faut noter un effet plafond chez les sujets contrôles lié à la facilité du test pour des sujets sans trouble cognitif.

Les résultats des comparaisons inter-groupes concernant le SC et le sens subjectif de soi sont résumés dans le tableau 3.

**Tableau 3 :** Comparaison des résultats de l'évaluation spécifique du SC et du sens subjectif de soi entre les patients MA et les sujets contrôles.

	Patients MA (n=14)	Sujets contrôles (n=14)	Statistiques
<b>TST – Tot.</b> Moyenne (ET)	6,9 (3,2) **	12,7 (3,9)	$t = -4,35$ ; $p < 0,001$
<b>TST – Cat.</b> Moyenne (ET)	3,1 (1,5) **	4,7 (0,6)	$t = -3,81$ ; $p < 0,001$
<b>TSCS-II – Tot.</b> Moyenne (ET)	89,4 (7,9)	89,3 (5,1)	$t = 0,06$ ; $p = 0,95$
<b>TSCS-II – 1&amp;5</b> Moyenne (ET)	11,1 (4,8)	10,1 (3,6)	$t = 0,67$ ; $p = 0,50$
<b>Anosognosie</b> Moyenne (ET)	7,7 (2,5)	NA	NA
<b>RMTW – R</b> Moyenne (ET)	10,9 (6,6) **	23,9 (1,9)	$t = -7,03$ ; $p < 0,001$
<b>RMTW – <math>\gamma</math></b> Moyenne (ET)	0,62 (0,38) **	1,0 (0,0)	$t = -2,95$ ; $p = 0,007$ #

TST-Tot. = nombre total de réponses au Twenty Statement Test (TST) ; TST-Cat. = nombre de catégories évoquées au TST ; TSCS-II-Tot. = score total à la Tennessee Self-Concept Scale II (TSCS-II) ; TSCS-II-1&5 = nombre de réponses extrêmes, cotées 1 ou 5, à la TSCS-II ; RMTW-R = nombre de bonnes réponses justifiées par une réponse R au Short Reminding test for word (RMTW) adapté sur 25 items ; RMTW- $\gamma$  = coefficient  $\gamma$  au RMTW ; ET = écart-type ;  $t = t$  de Student ; \*  $p \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; #Evaluation statistique réalisée après transformation d'Arcsine.

### 3.1.4. Evaluation du changement :

**Echelle de changement de personnalité de l'Iowa :** Une différence significative a été mise en évidence dans l'évaluation des changements liés à la MA par les proches des patients comparativement aux changements liés au vieillissement normal évalués par certains proches (n=9) des sujets contrôles (score IOWA à 40,1 [ET 21,7] et à 10,3 [ET 11,8], respectivement,  $p < 0,001$ ).

**Impression globale de changement :** Les patients avaient une impression de changement global inférieure à celle des sujets contrôles, sans que cette différence ne soit statistiquement significative (moyenne à 2,5 [ET 1,4] et à 3,0 [ET 1,1], respectivement,  $p = 0,35$ ). En revanche, l'impression de changement global évaluée par les proches des patients était significativement supérieure à celle évaluée par les proches des sujets contrôles (moyenne à 2,8 [ET 1,3] et 1,6 [ET 0,9],  $p = 0,02$ ).

Les résultats concernant l'impression de changement sont résumés dans le tableau 4.

**Tableau 4 :** Comparaison de l'impression de changement lié à la maladie ou au vieillissement normal.

	Patients MA (n=14)	Sujets contrôles (n=9)	Statistiques
<b>IOWA</b> Moyenne (ET)	40,1 (21,7) **	10,3 (11,8)	$t = 4,18 ; p < 0,001$
<b>Chgt-Hétéro</b> Moyenne (ET)	2,8 (1,3) *	1,6 (0,9)	$t = 2,48 ; p = 0,02$
<b>Chgt-Auto</b> Moyenne (ET)	2,5 (1,4)	3,0 (1,1)	$t = -0,96 ; p = 0,35$

IOWA = score global à l'échelle de changement de personnalité de l'IOWA ; Chgt-Hétéro = impression de changement global en hétéro-évaluation ; Chgt-Auto = impression globale de changement en auto-évaluation ; ET = écart-type ;  $t = t$  de Student ; \*  $p \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$

### 3.2. Analyses corrélationnelles entre les différentes composantes du Self

#### 3.2.1. Self-conceptuel et mémoire autobiographique :

Le SC évalué par le TST était corrélé à la Mab évaluée par le score global du TCm (AI-TCm :  $r = 0,71 ; p = 0,004$ ) et au degré d'intégration des SDMs au Self (SDM-Self :  $r = 0,62 ; p = 0,017$ ), mais pas à la SP ( $r = 0,43$ ). Ces corrélations restaient significatives après correction par le score au MMSE pour l'AI-TCm ( $R^2=0,55 ; p = 0,02$ ), alors que seule une tendance persistait pour le degré d'intégration des SDMs au Self (SDM-Self :  $R^2=0,39 ; p = 0,08$ ).

Nous avons ensuite voulu déterminer si la relation existait à la fois pour la composante épisodique et pour la composante sémantisée de la Mab. Seule la corrélation entre SC et Mab sémantique était significative et persistait sous la forme d'une tendance après correction avec le score au MMSE (AI-Sem :  $r=0,61$  et  $p=0,02$  ;  $R^2=0,32$  et  $p = 0,09$ ), alors que ce n'était pas le cas de la composante épisodique (AI-Epi :  $r=0,51$ ). Les résultats de ces analyses corrélationnelles sont résumés dans le tableau 5. Il faut noter que la proportion de réponses R, reflétant un sentiment de reviviscence du souvenir, était fortement corrélée à l'AI-Epi ( $r = 0,84$ ). Ces scores entretiennent les mêmes relations que l'AI-Epi avec les autres composantes du Self. Nous avons choisi de ne pas les présenter pour éviter

la redondance des informations. De façon exploratoire nous avons également voulu vérifier que la SP et la Mab sémantisée étaient liées, ce qui était le cas (SP & AI-Sem :  $r=0,66$  ;  $p=0,009$ ).

### 3.2.2. Sens subjectif de soi et autres composantes du Self :

Les résultats des analyses corrélationnelles sont résumés dans le tableau 5.

**Sens subjectif de soi et mémoire autobiographique :** Le score d'anosognosie, était corrélé positivement à la Mab, évaluée par le score global du TCm (AI-TCm :  $r = 0,67$  ;  $p = 0,009$ ), et au degré d'intégration des SDMs au Self (SDM-Self :  $r = 0,73$  ;  $p = 0,003$ ), mais n'est pas corrélé à la SP ( $r = 0,44$ ). Ces corrélations ne persistaient pas après correction par le score au MMSE (AI-TCm :  $R^2=0,56$  et  $p = 0,24$  ; SDM-Self :  $R^2=0,41$  ;  $p = 0,37$ ).

En outre, nous avons voulu déterminer si la relation avec la Mab était liée à la composante épisodique ou à la composante sémantique. Des corrélations significatives ont été observées dans les deux cas (AI-Epi :  $r=0,59$  ;  $p = 0,03$  ; AI-Sem :  $r=0,63$  ;  $p=0,03$ ), mais elles ne résistaient pas à la correction par le score au MMSE (AI-Epi :  $R^2=0,12$  ;  $p = 0,51$  ; AI-Sem :  $R^2=0,12$  ;  $p = 0,51$ ).

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les capacités de métacognition, évaluées par le coefficient  $\gamma$  et la Mab ( $r = 0,04$ ) ou l'intégration au Self ( $r = 0,05$ ).

**Sens subjectif de soi et Self-conceptuel :** Le score au questionnaire d'anosognosie était significativement corrélé au SC évalué par les TST (TST-Tot. :  $r=0,59$  ;  $p = 0,025$ ), mais cette corrélation ne persistait que sous la forme d'une tendance après correction par le score au MMSE ( $R^2 = 0,27$  ;  $p = 0,09$ ). En revanche, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le score d'anosognosie et le score au TSCS-II (TSCS-II-Tot. :  $r = -0,17$ ), ni entre les capacités de métacognition (RMTW- $\gamma$ ) et ces deux mesures du SC (TST-Tot. :  $r = 0,01$  ; TSCS-II-Tot. :  $r = 0,10$ ).

De façon exploratoire, nous avons voulu tester si les capacités de métacognition étaient corrélées à l'anosognosie, ce qui n'était pas le cas ( $r = 0,07$ ).

**Tableau 5 :** Corrélations entre les différentes catégories de Mab et des autres composantes du Self chez les patients MA.

	Anosognosie	RMTW- $\gamma$	TST-Tot.	TSCS-II-Tot.
AI – TCm	$r = 0,67 ; p = 0,009^{**}$ $R^2 = 0,56 ; p = 0,24$	$r = 0,04$	$r = 0,71 ; p = 0,004^{**}$ $R^2 = 0,55 ; p = 0,02^*$	$r = 0,01$
SDM – Self	$r = 0,73 ; p = 0,003^{**}$ $R^2 = 0,41 ; p = 0,37$	$r = 0,05$	$r = 0,62 ; p = 0,017^*$ $R^2 = 0,39 ; p = 0,08$	$r = 0,00$
SP	$r = 0,44$	$r = 0,06$	$r = 0,43$	$r = -0,19$
TST-Tot.	$r = 0,59 ; p = 0,02^*$ $R^2 = 0,27 ; p = 0,09$	$r = 0,01$	-	-
TSCS-II-Tot.	$r = -0,17$	$r = 0,10$	-	-

RMTW- $\gamma$  = coefficient  $\gamma$  (métacognition) au cours du Recognition Memory Test for Words ; TST-Tot. = Score global au Twenty Statement Test ; TSCS-II-Tot. = score global au Tennessee Self-Concept Scale ; AI – TCm = score global selon le Test de Crovitz modifié à l'Autobiographical Interview ; SDM -Self = proportion d'intégration des SDMs au Self ; SP = Sémantique Personnelle ;  $r$  = coefficient de corrélation de Pearson ; \*  $p \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$

**Tableau 6 :** Corrélations entre l'impression de changement évaluée par les proches et les patients, et les composantes du Self chez les patients MA.

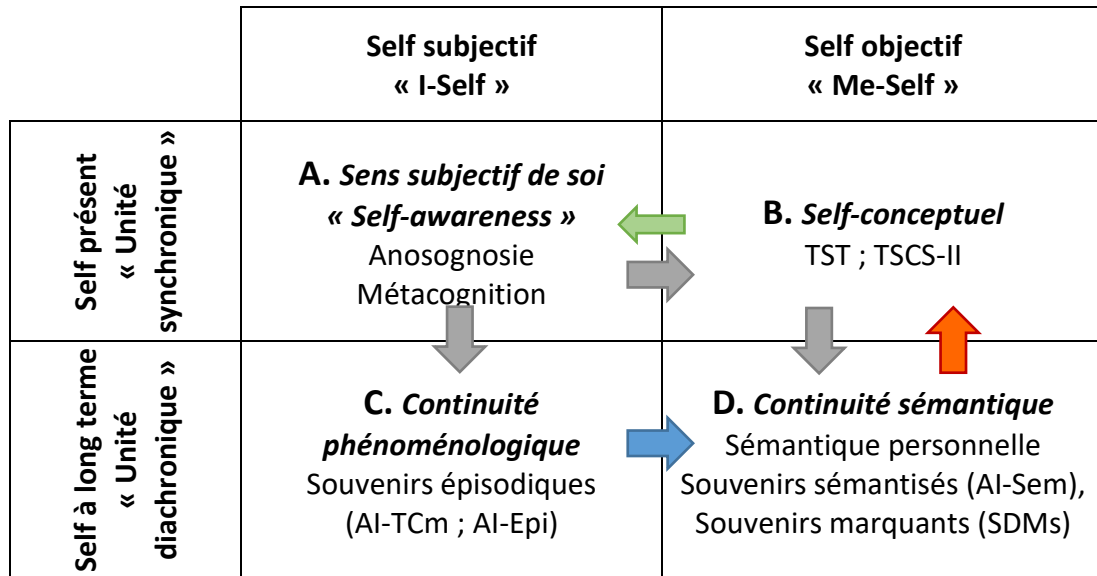
	Anosognosie	TST-Tot.	AI-TCm	SDM-Self
IOWA	$r = -0,64 ; p = 0,03^*$ $R^2 = 0,24 ; p = 0,17$	$r = -0,58 ; p = 0,05^*$ $R^2 = -0,24 ; p = 0,66$	$r = -0,28$	$r = -0,48$
Chgt-Hétéro	$r = -0,78 ; p = 0,003^{**}$ $R^2 = 0,33 ; p = 0,09$	$r = -0,43$	$r = -0,30$	$r = -0,50$
Chgt-Auto	$r = -0,15$	$r = -0,14$	$r = 0,04$	$r = 0,15$

TST-Tot. = Score global au Twenty Statement Test ; AI – TCm = score global selon le Test de Crovitz modifié des souvenirs obtenus à l'Autobiographical Interview ; SDM -Self = proportion d'intégration des Self-Defining Memories au Self ; IOWA = score global de changement à l'échelle d'évaluation de changement de personnalité de l'IOWA ; Chgt-Hétéro = impression globale de changement évaluée par le proche ; Chgt-Auto = impression globale de changement évaluée par le participant ;  $r$  = coefficient de corrélation de Pearson ; \*  $p \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$

### 3.2.3. Impression globale de changement par les proches et composantes du Self :

Le score de changement de personnalité à l'échelle d'IOWA était corrélé négativement au score du questionnaire d'anosognosie ( $r = -0,64 ; p = 0,03$ ) ainsi qu'au SC évalué par le TST (TST-Tot. :  $r = -0,58 ; p = 0,05$ ), mais pas à la Mab (AI-TCm :  $r = -0,28$ ), ni à l'intégration des SDMs au Self (SDM-Self :  $r = -0,48$ ). Les corrélations n'atteignaient plus la significativité statistique après correction par le score au MMSE. L'impression globale de changement (/5) était corrélée négativement au score d'anosognosie ( $r = -0,78 ; p = 0,003$ ) uniquement, mais cette corrélation ne persistait que sous la forme d'une tendance après correction avec le score au MMSE ( $R^2 = 0,33 ; p = 0,09$ ). Les résultats de ces analyses

corrélationnelles sont résumés dans le tableau 6. Nous avons aussi testé si la différence d'impression de changement perçue par le patient et le proche était corrélée à l'anosognosie, ce qui n'était pas le cas ( $p = 0,44$ ).



**Figure 1** : schéma du modèle de Prebble et al. (2013) modifié en ajoutant les tests utilisés dans le présent travail et en représentant les processus de sémantisation (flèche bleue) et d'intégration (flèche rouge) des souvenirs. Nous avons également représenté l'hypothétique influence du Self conceptuel sur le sens subjectif de soi (flèche verte). Par exemple chez un patient avec une MA débutante : « j'ai oublié le moment précis où mon neurologue m'a annoncé que j'avais une maladie d'Alzheimer » (perte des souvenirs épisodiques), « mais je sais qu'une maladie d'Alzheimer m'a été diagnostiqué après avoir fait une série d'investigations » (processus de sémantisation), « je suis donc atteint de maladie d'Alzheimer » (processus d'intégration), « peut-être que mon épouse n'exagère pas quand elle me dit que ça fait trois fois qu'elle m'a répété telle information » (hypothétique influence du SC sur le sens subjectif de soi).

#### 4. Discussion

Nous avons montré que les différentes composantes du Self étaient fragilisées dès les stades débutants de MA et qu'elles entretenaient entre elles d'étroites relations, en accord avec nos hypothèses et avec le modèle de Prebble et collaborateur (2013). Ainsi, le SC, évalué par le TST, est corrélé aux capacités d'intégration des SDMs au Self, comme nous l'avons montré dans l'étude II.2. (Ben Malek et al., soumis) et à la Mab, évaluée par le score global du TCm. Cette relation existe en particulier pour la composante sémantisée de la Mab, mais pas pour la mémoire sémantique personnelle, qui est peu altérée à des stades débutants de la maladie. Le sens subjectif de soi, évalué par la conscience des troubles, est corrélé à toutes les autres composantes du Self : à la Mab évaluée par le score global du TCm, à la Mab dans ses composantes épisodique et sémantisée et au SC. Finalement, l'impression de changement rapportée par les proches des patients est corrélée positivement à l'anosognosie et négativement au SC. Nous discuterons tout d'abord du lien qui existe entre le SC et la Mab, puis du lien entre le sens subjectif de soi et les autres composantes du Self, et finalement du lien entre



l'impression de changement perçue par les proches et les composantes du Self. Nous proposons un schéma du modèle de Prebble et collaborateur (2013) pour illustrer notre propos.

#### **4.1. Le Self conceptuel dépend de la mémoire autobiographique**

Le SC apparaît directement lié à la Mab évaluée par le score du TCm, comme nous en avons fait l'hypothèse et comme le suggèrent les modèles théoriques du Self de Prebble et al. (2013) et le modèle de mémoire du Self de Conway (2009). Le lien entre le SC et la Mab est controversé. Certaines études de cas, qui montrent une préservation du SC malgré une altération de la Mab épisodique, suggèrent que le SC pourrait être stocké indépendamment de la Mab (e.g. Tulving, 1993 ; Klein et al., 1996 ; Rathbone et al., 2009 ; Klein & Gangi, 2010 ; Klein & Lax, 2010). Chez les patients atteints de MA, des études de cas uniques ont montré que les patients avaient un SC altéré au moment présent, mais relativement préservé pour le passé, suggérant que la mémoire épisodique constitue une source de mise à jour du SC (Hehman et al., 2005 ; Klein et al., 2003 ; revue dans Klein & Gangi, 2010). Dans leur étude de groupe portant sur des patients atteints de MA, Addis & Tippett (2004) avaient suggéré l'existence d'un lien entre certaines composantes du SC et les souvenirs de jeunesse. Le nombre de réponses au TST et le nombre de réponses extrêmes au TSCS-II étaient d'autant plus élevés que ces souvenirs étaient préservés, alors que la production de réponses abstraites au TST était inversement corrélée à la Mab. Les auteurs proposent que les souvenirs autobiographiques permettent d'apporter au SC richesse et nuance, mais qu'un ensemble de connaissances abstraites résiste malgré la perte des souvenirs autobiographiques (Addis & Tippett, 2004 ; voir aussi Rathbone et al., 2008). Cependant, les quelques corrélations trouvées étaient fragiles parmi le nombre élevé de corrélations menées, et ces résultats n'ont pas été reproduits par Naylor & Clare (2008).

Si le score des événements obtenu à l'AMI dans ces études ainsi que le score global du TCm dans la nôtre sont supposés refléter la Mab épisodique, on ne peut considérer qu'ils reflètent la stricte composante épisodique des souvenirs, puisque les souvenirs sémantisés sont également pris en compte. Comme nous l'avons fait pour les analyses corrélationnelles d'une précédente étude (Philippi, Rousseau, et al., 2015), nous nous sommes intéressés aux taux de souvenirs côtés 4 et 5 points (TCm-Epi) et 2 à 5 points (TCm-Sem) évoqués par les patients, reflétant les capacités de Mab épisodique et sémantisée, respectivement. Nous avons ainsi montré que c'est plus particulièrement avec la composante sémantisée qu'était corrélé le SC. Ceci est cohérent avec nos hypothèses et le modèle de Prebble et collaborateurs (2013), mais n'avait jamais été montré à notre connaissance. En revanche, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le SC et la mémoire sémantique personnelle. Cela est probablement explicable par le fait que cette dernière soit peu altérée chez les patients aux stades débutants de MA, dont les scores sont caractérisés par une faible dispersion, à moins que notre questionnaire « maison » ne soit pas assez sensible. Un autre résultat original de notre travail est la

mise en évidence de corrélations entre le SC et les capacités d'intégration des SDMs, ce qui a déjà été discuté dans l'étude II.2. (Ben Malek et al., soumis) et dont 10 patients étaient communs à la présente étude.

Soulignons que le TST a fait l'objet de critiques par rapport à des questionnaires préconçus dans la mesure où il sollicite les capacités d'initiation qui peuvent être limitées chez les patients. Nous avons contourné cette limitation en indiquant les participants avec les différentes catégories de réponses possibles et en leur fournissant des exemples généraux. De plus, nous avons vérifié que les résultats des analyses corrélationnelles ne soient pas modifiés en incluant la fluence verbale comme covariable nuisible dans le modèle statistique. Quant au TCSC II (Fitts & Warren, 1996), nous n'avons obtenu aucune différence significative entre les deux groupes en utilisant ce questionnaire, qui semble induire chez la majorité des participants des réponses stéréotypées de ce qui est socialement attendu. Soulignons que les études précédentes, qui avaient suggéré l'existence d'une relation entre le SC et la Mab de la jeunesse en utilisant ce test sur une population de patients à un stade de MA plus avancé, ont obtenus des corrélations de sens opposé (Addis & Tippett, 2004 ; Naylor & Care, 2008). Ce manque de cohérence, qui peut être lié aux faibles effectifs étudiés dans ces études comme dans la nôtre, semble cependant suggérer que ce test n'est pas un bon reflet du SC en général. Ce questionnaire devrait être réservé à l'évaluation de la valence et de la certitude du Self, pour lesquels il a été conçu. Pour évaluer la richesse et la robustesse du SC, il nous semble préférable d'utiliser une tâche comme le TST qui laisse un champ de réponse illimité, plutôt qu'une liste préconçue d'items.

D'un point de vue théorique, la relation entre le SC et la Mab peut être envisagée comme une relation réciproque. Le SC peut être considéré comme une forme de mémoire sémantique constituant la composante la plus abstraite du Système de mémoire du Self (Conway & Pledell-Pearce, 2000 ; Conway, 2005 ; Conway, 2009 ; Martinelli et al., 2013) et dessinant le contexte général des souvenirs (e.g., « je suis une ancienne interne des HUS » -> « j'ai fait beaucoup de gardes pendant mon internat » -> « je me souviens de certaines gardes marquantes comme ma toute première garde... »). Réciproquement, la Mab alimente le SC en donnant des expériences illustratives à partir desquelles sont abstraites les connaissances du SC (e.g., « je suis une personne franche » <- « je me souviens d'expériences où je n'ai pas pu m'empêcher de dire ce que je pense alors que j'aurais mieux fait de me taire »), formant et renouvelant ainsi le SC, tout en lui conférant une continuité dans le temps (Conway, 2005 ; Klein, 2010 ; Prebble et al., 2013). Si l'indépendance du SC est admise par rapport à la Mab épisodique (Klein, 2010), nos résultats suggèrent que c'est plus particulièrement la composante sémantisée de la Mab qui entretient des liens étroits avec le Self conceptuel, comme cela est proposé dans le modèle de Prebble et al. (2013). Ces souvenirs sémantisés qui sont par nature des résumés de

l'expérience originale, représentent un niveau d'abstraction intermédiaire entre la mémoire épisodique et le SC.

Si les souvenirs autobiographiques alimentent le SC, c'est vraisemblablement par le biais d'un mécanisme de sémantisation. En effet, ce n'est qu'après avoir été répétées, repensées, synthétisées, associées à d'autres souvenirs par le processus de sémantisation, que les expériences personnelles sont plus à mêmes d'être transformées en connaissances abstraites constitutives du SC (Pasupathi et al., 2007 ; Prebble et al., 2013). Ce mécanisme de sémantisation pourrait être représenté par une flèche horizontale sur le schéma (Figure 1) du modèle de Self de Prebble et al. (2013). La sémantisation des souvenirs permet de synthétiser l'expérience au cours du vieillissement normal (Piolino et al. 2002 ; St-Jacques & Levine, 2007 ; B. Levine et al., 2002) et de préserver l'essentiel de l'expérience vécue dans les stades débutants de MA (Addis et al., 2009 ; Piolino et al., 2003 ; Philippi, Rousseau, et al., 2015). C'est probablement par le biais de ces souvenirs sémantisés résiduels que le SC peut résister dans le cas d'amnésie épisodique (Conway, 2005). Comme nous l'avons déjà montré dans l'étude II.2. portant sur les SDMs (Ben Malek et al, soumis), c'est finalement par le processus de « meaning-making » que les expériences sont réinterprétées, reliées à d'autres souvenirs du même thème et intégrées dans le SC (Singer & Blagov, 2004). Il s'agit d'un processus de raisonnement narratif situé au cœur de la continuité sémantique, qui fait le lien entre SC au moment présent et Self à long-terme, et que nous proposons de représenter par une flèche verticale allant du bas vers le haut dans schéma (Figure 1) du modèle de Prebble et collaborateurs (2013).

Enfin, si l'on envisage le SC comme une composante des souvenirs autobiographiques (Conway, 2009), le lien observé entre SC et Mab dans notre étude pourrait être lié à l'atteinte du SC lui-même et être la conséquence de la perte du contexte général des souvenirs sur la Mab. Une telle hypothèse semble peu probable aux stades débutants de MA qui se caractérisent par un déficit épisodique prépondérant et une relative préservation des connaissances sémantiques. Une telle relation pourrait éventuellement être envisagée dans la démence sémantique où les souvenirs épisodiques anciens semblent dégradés secondairement à la perte de leur trame sémantique (revue dans Greenberg & Verfaelli, 2010 ; Irish & Piguet, 2013). Finalement, l'absence de corrélation entre SC et la SP conforte l'idée qu'il s'agit de sous-systèmes de la mémoire sémantique fonctionnellement distincts (respectivement désignés sous les termes « self-knowledge » et « autobiographical facts » dans Renoult et al., 2012 ; Grilli & Verfaelli, 2014 ; « conceptual Self » et « semantic autobiographical memory » dans Martinelli, Sperduti, et al., 2013). Aussi, nous avons vérifié l'existence d'une corrélation entre mémoire sémantique personnelle et la composante sémantisée de la Mab, souvent assimilées dans les études (Renoult et al., 2012 ; Martinelli, Sperduti, et al., 2013 ; Grilli & Verfaelli, 2014), suggérant qu'elles sont fonctionnellement proches, même si la SP semble plus résistante dans la MA.

#### **4.2. Le sens subjectif de soi, un prérequis aux autres composantes du Self ?**

Notre étude suggère que la conscience des troubles, évaluée par un questionnaire d'anosognosie original, est liée aux autres composantes du Self (i.e., à la Mab dans sa composante épisodique et sémantisée, ainsi qu'au SC). L'anosognosie étant corrélée à l'efficacité cognitive générale dans notre étude (voir également Starkstein et al, 1996 ; Gil et al., 2001 ; Lindau & Bjork, 2014), il faut souligner que les corrélations ne résistaient pas après avoir intégré le score au MMSE dans le modèle statistique. Nos résultats doivent donc être considérés avec prudence, ce d'autant plus que l'effectif est faible. Ces résultats confortent cependant l'hypothèse de travail selon laquelle le sens subjectif de soi est un prérequis à toutes les autres composantes du Self (Prebble et al., 2013). Par ailleurs, aucune corrélation n'a été mise en évidence en utilisant les capacités de métacognition comme mesure du sens subjectif de soi, contrairement à notre hypothèse initiale. L'impression qualitative que les capacités de métacognition pouvaient être très affaiblies chez des patients parfaitement conscients de leurs troubles en général (e.g., patients IP21 et JA17) a été confirmée par l'absence de corrélation entre ces capacités et le score d'anosognosie (voir aussi Hannesdottir & Moris, 2007).

Rares sont les études qui se sont intéressées au lien entre le sens subjectif de soi au moment présent et l'altération de la Mab. Certaines études de cas ont montré que des patients atteints de lésions préfrontales pouvaient manquer de discernement dans des situations inhabituelles quand leur Mab était altérée dans sa composante autoétiologique (B. Levine et al., 1999 ; Stuss & Levine, 2002). À l'inverse, le sens subjectif de soi au moment présent, incluant la conscience des troubles, apparaît préservé chez des patients ayant un syndrome amnésique lié à une atteinte temporelle interne pure (HM dans Scoville & Milner, 1957 ; Corkin, 2002 ; CW dans Wilson et al., 2008, KC dans Tulving, 1993). L'existence d'une altération du sens subjectif de soi sous la forme d'une anosognosie est largement admise au cours de la MA, plus souvent étudiée par le biais de la métacognition (Souchay, 2007 ; Rosen, 2011 ; Zamboni et al., 2013), mais le lien avec les autres composantes du Self a été peu étudié. Les capacités métacognitives, mais pas l'anosognosie de façon générale, ont été associées au déficit en mémoire antérograde (Hannesdottir & Moris, 2007). L'absence de conscience des changements de personnalité a été mise en rapport avec un défaut de mise à jour (Rankin et al., 2005). Seule l'étude de Naylor & Clare (2008) s'est intéressée au lien entre la Mab et le SC. Les auteurs ont montré l'existence d'une corrélation entre la perte des souvenirs de la période adulte jeune et l'importance de l'anosognosie. De plus, les patients avaient un SC d'autant plus affirmé et positif qu'ils n'avaient pas conscience de leurs troubles, soulignant ici le rôle de l'anosognosie pour protéger le Self présent menacé par la maladie et pour maintenir une impression de continuité avec le Self prémorbide (Clare, 2003).

D'un point de vue théorique, on pourrait faire l'hypothèse que l'anosognosie soit directement liée au déficit en Mab (« anosognosie amnésique », Hannesdottir & Moris, 2004) : le patient n'est pas conscient de ses troubles parce qu'il ne se souvient pas de ses oublis répétés, ni qu'on lui a diagnostiqué une MA. Cette hypothèse est cohérente avec l'association au déficit en mémoire antérograde dans d'autres études (Hannesdottir & Moris, 2007), mais cette relation ne concernait que la métacognition. Pour ce qui est de l'anosognosie plus générale, une corrélation serait plus particulièrement attendue avec la Mab récente, qui était absente dans l'étude de Naylor et Clare (2008). Ce sont en particulier la composante sémantique de la Mab (« je *sais* que mon neurologue m'a diagnostiqué une maladie d'Alzheimer ») et le SC (« je suis atteint d'une maladie d'Alzheimer ») qui pourraient influencer la conscience des troubles au moment présent. En effet, comme nous l'avons précédemment souligné, ces formes abstraites constituent un résumé, par nature plus informatif que les souvenirs épisodiques. Dans leur forme épisodique, les souvenirs sont souvent dénués de dimension conceptuelle et chargés de détails peu utiles pour la conscience du trouble (« je me souviens que le jour où mon neurologue m'a annoncé que j'avais une maladie d'Alzheimer, il ne portait pas de blouse. »). L'hypothétique influence des représentations abstraites sur la conscience des troubles pourrait être représentée par une flèche allant du SC vers le sens subjectif de soi sur le schéma (Figure 1) du modèle de Prebble et al. (2013). Cependant, l'anosognosie va au-delà de l'oubli à mesure des troubles et du défaut de renouvellement du SC (« anosognosie primaire », Hannesdottir & Moris, 2004), puisqu'elle concerne certains patients qui ne sont pas conscients de leurs déficits au moment-même de l'échec, comme c'est le cas d'un patient que nous avons présenté dans l'étude II.1. (Philippi et al., soumis). C'est aussi le cas pour la perte de discernement (« insight ») qui apparaît précocement chez les patients atteints de dégénérescence lobaire fronto-temporale de forme frontale alors que la mémoire épisodique peut être relativement préservée (Neary et al., 1998 ; Rascovsky et al., 2011). Réciproquement, le sens subjectif de soi inhérent à la conscience du trouble pourrait être un dénominateur commun à la conscience autoétiologique (Tulving 2002). Le sens subjectif de soi associé aux difficultés, qui permet à un sujet de s'approprier les changements intervenus à cause de la maladie, l'accompagne également au cours du voyage mental dans le temps (Tulving 2005). Il lui permet ainsi d'identifier ses souvenirs comme étant personnels et appartenant au passé, et de les distinguer d'autres types de représentations mentales (Klein et al., 2004). Au-delà de la conscience autoétiologique, le modèle de Prebble et collaborateur (2013) postule que le sens subjectif de soi est un prérequis à toutes les autres composantes du Self. Nos résultats suggèrent qu'il existe un lien entre le sens subjectif de soi et le SC, d'une part, et les souvenirs sémantisés, d'autre part. Ces relations peuvent refléter la dépendance du SC et de la composante sémantisée de la Mab au sens subjectif de soi, bien qu'ils soient dénués de dimension phénoménologique. En d'autres termes, le sens subjectif de soi permettrait également au sujet de se reconnaître comme le propriétaire des faits qu'il *sait* avoir vécu

personnellement et des connaissances qu'il possède sur lui-même (Prebble et al., 2013). Le cas de Henry (étude II.1., Philippi et al., soumis) illustre l'effondrement des différentes composantes du Self secondaire à l'altération du sens subjectif de soi, dans la mesure où chez ce patient au stade MCI de la MA le déficit en Mab ne semble pas pouvoir être expliqué par l'amnésie. Le pattern d'atrophie particulier chez ce patient oriente vers l'implication du cPFm comme potentiel support au sens subjectif de soi et point commun aux différentes composantes du Self. Une maladie telle que la dégénérescence lobaire fronto-temporale constituerait un modèle intéressant pour étudier le lien entre l'atteinte du sens subjectif de soi (i.e. la perte du discernement) et l'altération des autres composantes du Self, déjà démontrée pour la Mab dans ses composantes épisodique et sémantisée (Nestor et al., 2002 ; Piolino et al., 2003).

#### **4.3. Impression de continuité et de changement**

Les patients rapportent une impression de changement qui ne diffère pas significativement des participants sains, alors que leurs proches rapportent une impression de changement plus importante que les proches des sujets sains. En d'autres termes, la perception de continuité ne semble pas altérée du point de vue des patients. Nous avons supposé que cela était lié à un mécanisme d'anosognosie, mais nous n'avons pas pu démontrer de relation significative entre le degré d'anosognosie et la note de changement, ni même en faisant la différence entre les impressions de changement perçues par le patient et par le proche. Il pourrait également s'agir d'un mécanisme de protection psychologique indépendant de l'anosognosie. Nous n'avons pas non plus mis en évidence de lien entre la faible impression de changement ressentie par le patient et le déficit en Mab, les capacités d'intégration ou le SC. Il aurait idéalement fallu ajouter la question « dans quelle mesure êtes-vous resté le/la même ? » qui serait plus à même de refléter le sentiment de continuité. Il est intéressant de noter que l'impression de changement concernant les patients et ressentie par leurs proches, était corrélée à l'anosognosie, ainsi qu'au SC si l'on considère les résultats obtenus à l'IOWA, mais pas à la Mab (Self-à-long-terme). Une prise en charge visant à améliorer l'anosognosie et le SC semblerait donc intéressante pour renforcer le Self des patients et pourrait soulager les aidants en réduisant l'impression que leur proche a changé (Kelleher et al., 2016), sous réserve que la souffrance du patient n'en soit pas majorée. Il nous semblerait également particulièrement intéressant d'étudier l'apathie pour refléter l'altération du sens subjectif de soi, y compris au niveau plus élémentaire du Self pré-réflexif, si l'on s'intéresse par exemple à l'initiation des gestes. L'apathie, tout comme l'anosognosie, est l'un des facteurs difficilement vécus par les aidants des patients (Landes et al., 2001).

**Limites de l'étude :** La principale limite de la présente étude est liée à son faible effectif et celle-ci sera amenée à être complétée. Nous aurions idéalement dû corriger les seuils statistiques en raison des

multiples analyses pratiquées. De plus, nous avons utilisé des tests que nous avons élaborés et qui n'ont pas été préalablement validés. L'évaluation de l'anosognosie est influencée par le stade de la maladie dans la mesure où les sujets au stade de MCI ont une autonomie préservée et ne perdent de ce fait pas de points sur deux des cinq questions posées. Il faudrait donc idéalement prendre en compte les résultats corrigés par le score au MMSE.

**Conclusion :** Malgré les limites soulignées, cette étude a l'intérêt d'offrir l'opportunité d'évaluer les différentes composantes du Self proposées dans le modèle de Prebble (2013) et par là même de tester ce modèle récent. C'est, à notre connaissance, la première étude après celle de Naylor et Clare (2008) qui évalue conjointement l'ensemble de ces composantes. Nous avons mis en évidence l'existence de relations étroites entre les différentes composantes du Self. En premier lieu, nous avons montré que le SC est associé à la Mab dans sa composante sémantisée et à la capacité à extraire du sens des SDMs, suggérant que le SC dépend des processus conjoints de sémantisation et d'intégration (« meaning-making »). De plus, nous suggérons – avec prudence étant données les limites soulignées – que le sens subjectif de soi est associé à toutes les autres composantes du Self, ce qui pourrait confirmer qu'il constitue un prérequis aux autres composantes du Self. Une autre interprétation pourrait être que le sens subjectif de soi est un prérequis à la conscience autoévaluative associée aux souvenirs épisodiques, mais qu'il est lui-même influencé par les connaissances abstraites de soi sous la forme du SC et de souvenirs sémantisés. Enfin, nous avons montré que les patients ne se perçoivent pas plus changés que les contrôles, sans que de lien ne soit établi avec l'anosognosie ou avec le déficit en Mab, ce qui peut relever de mécanismes de protection psychologique. L'impression de changement perçue par les proches chez les patients, était directement liée au degré d'anosognosie et l'effritement du SC. Ces éléments constituent des pistes intéressantes de réminiscence. Il serait intéressant de comparer le profil de patients atteints de maladie dont le pattern d'atteinte diffère, telles que la démence sémantique et la dégénérescence lobaire fronto-temporale de forme frontale. Enfin, cette étude appelle un complément en neuro-imagerie avec l'hypothèse qu'il existe des régions communes à l'ensemble de ces composantes du Self pouvant supporter le sens subjectif de soi, avec un intérêt particulier pour les régions de la ligne corticale médiane et le cPFm.

**Références :** Pour cette étude, qui n'a pas été soumise pour publication, le lecteur est renvoyé aux références générales du manuscrit

#### II.4. Le Self dans la maladie d'Alzheimer : étude en neuroimagerie volumétrique (*Synopsis*)

Après avoir mis en évidence les relations étroites qui existaient entre les différentes composantes du Self, nous nous sommes intéressés à leurs substrats neuro-anatomiques. Nos résultats comportementaux (études II.2. & II.3.), confortent l'hypothèse selon laquelle le sens subjectif de soi constitue un prérequis aux autres composantes du Self (Prebble et al., 2013). Nous avons en particulier voulu mettre en évidence une éventuelle région cérébrale communes aux différentes composantes du Self, qui pourrait constituer un support du sens subjectif de soi. Or, les études de neuro-imagerie qui se sont intéressées au Self chez les sujets sains montrent l'implication des régions de la ligne corticales médiane, en particulier vers le cPFm (Northoff et al., 2006 ; van der Meer, 2010 ; Martinelli et al., 2013). C'est également vers cette région que nous oriente l'étude du cas d'Henry (II.1.), en illustrant que c'est l'ensemble des composantes du Self qui s'effondre quand cette région est préférentiellement touchée.

Nous avons inclus 15 patients atteints de MA prodromale à légère et 15 sujets sains appariés en âge, genre et niveau éducationnel. Nous avons utilisé comme mesure du Self les méthodes d'évaluation qui nous avaient permis de mettre en évidence un déficit chez les patients par rapport aux sujets sains et qui nous ont parues les plus pertinentes. Les différentes composantes du Self qui ont été étudiés : le sens subjectif de soi par le biais de la conscience des troubles (Echelle d'anosognosie) ; le SC par le Twenty statement test (TST) ; la continuité phénoménologique par la Mab en utilisant la méthode de recueil de l'Autobiographical Interview (AI) et en cotant les souvenirs selon l'échelle en 5 points du test de Crovitz modifié (TCm) ; la continuité sémantique à l'aide un questionnaire de SP. Nous avons également inclus le processus narratif d'intégration au Self des SDMs. Les corrélats anatomiques ont été étudiés par une méthode de Voxel-based Morphometry (VBM) en utilisant un seuil de  $p < 0,005$ , non corrigé étant donné le faible effectif, en incluant les covariables volume total de substance grise, âge et MMSE.

Nous avons montré l'implication de substrats anatomiques communs aux différentes composantes du Self. En particulier, l'atrophie du cPFm apparaissait corrélé à toutes les composantes du Self (revue sur la Mab dans Svoboda et al., 2006 ; sur la SP et SC dans Renoult et al., 2012 ; Martinelli et al., 2013 ; pour l'anosognosie dans la MA, Salmon et al., 2006 ; Zamboni et al., 2013 ; Perrotin et al., 2015). Ce résultat conforte l'hypothèse selon laquelle cette région pourrait constituer un support du sens subjectif de soi (Northoff et al., 2006). Cependant, différentes sous-régions étaient impliquées selon la fonction concernée, avec un aspect de gradient ventro-dorsal en fonction duquel le degré d'abstraction des représentations augmente et la subjectivité diminue. Cet aspect corrobore les résultats d'études antérieures montrant l'implication de la partie dorsale dans un traitement plus



cognitif et l'implication de la partie ventrale dans un traitement affectif des représentations de soi (D'Argembeau et al., 2013). Les cortex temporo-pariétaux latéraux étaient également impliqués, probablement en rapport avec la composante sémantique des représentations du Self (Renoult et al., 2012 ; Binder & Desai, 2011). Pour les régions proches de la jonction temporo-pariétale, c'est aussi la capacité à changer de référentiel qui pourrait être mise en jeu (Salmon et al., 2006). Contrairement à d'autres études et à nos attentes, nous n'avons pas mis en évidence l'implications des régions postérieures de la ligne corticale médiane (Northoff et al., 2006), ni des régions temporales médianes généralement recrutées dans les tâches de Mab (Svoboda et al., 2006). Bien que limitée par un faible effectif, cette étude est la première à aborder conjointement les différentes composantes du Self en utilisant une méthode corrélacionnelle dans la MA. Elle apporte une contribution significative à la compréhension des substrats anatomiques du Self. Cette étude méritera d'être complétée en augmentant l'effectif pour améliorer la puissance statistique. Finalement, les régions qui ont été corrélées aux différentes composantes du Self sont des régions centrales du réseau par défaut. Il sera donc intéressant de compléter cette étude en étudiant l'activité de repos en général et la connectivité fonctionnelle au sein du réseau par défaut.

#### **Etude II.4. Le Self dans la maladie d'Alzheimer – Etude volumétrique**

##### **Résumé :**

Le cortex préfrontal médian (cPFm) et les structures de la ligne corticale médiane ont été décrits comme des structures centrales pour le Self. Nous avons voulu étudier, par une méthode corrélacionnelle, chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) les substrats anatomiques des différentes composantes du Self, abordées selon le modèle de Prebble et al. (2013). Plus particulièrement, nous cherchons à mettre en évidence une éventuelle région charnière commune qui pourrait supporter le sens subjectif de soi, supposé être un prérequis à toutes les autres composantes.

Nous avons inclus 15 patients atteints de MA prodromale à légère et 15 sujets sains appariés en âge, genre et niveau éducationnel. Les différentes composantes du Self ont été étudiées par différents paradigmes : le sens subjectif de soi par la conscience des troubles (anosognosie), le Self-conceptuel par le Twenty Statement test (TST), la continuité phénoménologique par la mémoire autobiographique en utilisant la méthode de recueil de l'Autobiographical interview (AI) cotée selon la méthode du test de Crovitz modifié (TCm), la continuité sémantique avec un questionnaire de sémantique personnelle (SP) que nous avons élaboré en 10 points, et par le processus narratif d'intégration des souvenirs marquants au Self (SDMs pour « Self defining memories »). L'ensemble de ces composantes était déficitaire chez les patients par rapport aux sujets sains. Les corrélats anatomiques ont été étudiés par une méthode de morphométrie basée sur les voxels (VBM pour Voxel-based Morphometry) en utilisant un seuil de significativité  $p < 0,005$ , non corrigé étant donné le faible effectif et en incluant les covariables suivantes : volume total de substance grise, âge et score au MMSE.

Nous avons montré l'implication de substrats anatomiques cohérents entre les différentes composantes du Self. En particulier, l'atrophie du cPFm apparaissait corrélée à toutes les composantes du Self, confortant l'hypothèse selon laquelle cette région pourrait constituer un support du sens subjectif de soi. Cependant, différentes sous-régions étaient impliquées selon la fonction concernée, avec une impression de gradient ventro-dorsal selon lequel le degré d'abstraction des représentations augmente et la subjectivité diminue. Les cortex temporo-pariétaux latéraux étaient également impliqués, reflétant la composante sémantique des représentations et possiblement la capacité à changer de référentiel pour les régions proches de la jonction temporo-pariétale. Bien que limitée par un faible effectif, cette étude est la première à aborder conjointement les différentes composantes du Self en utilisant une méthode corrélacionnelle dans la MA et elle apporte une contribution significative à la compréhension des substrats anatomiques du Self. Elle mérite d'être complétée en augmentant l'effectif et en utilisant une analyse de la connectivité fonctionnelle de repos.

## Introduction

Le lien entre mémoire autobiographique (Mab) et identité personnelle (ou Self) est intuitif, établi de longue date dans des disciplines telles que la Philosophie, la Sociologie et la Psychologie et gagne un intérêt croissant dans le domaine des Neurosciences cognitives. Les chercheurs s'attachent en particulier à découvrir les substrats anatomiques du Self et de nombreuses études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont été réalisées dans cet objectif chez les sujets sains (e.g., Northoff et al., 2006). Une autre approche consiste à s'intéresser à des affections cérébrales entraînant une altération du Self et de corrélérer cette altération aux lésions cérébrales. Dans ce contexte, la maladie d'Alzheimer (MA) constitue un modèle d'étude privilégié pour étudier le lien entre le Self et la Mab, puisqu'elle se caractérise par un déficit en Mab précoce (e.g. Addis et al., 2009 ; Piolino et al., 2003 ; Irish et al., Cortex 2011), mis en rapport avec l'atrophie des régions temporales internes (Gilboa et al., 2005 ; Philippi et al., 2012).

Le Self est une construction complexe (Klein, 2010), proche des concepts d'identité personnelle et de conscience de soi. Le modèle récent de Prebble et al. (2013) a permis d'opérationnaliser le concept du Self et de le rendre plus accessible aux investigations. Les auteurs proposent de diviser le Self en quatre composantes, selon deux axes : l'axe de la subjectivité opposant Self-subjectif et Self-objectif (James, 1890), et l'axe de la temporalité, opposant Self présent et Self à long terme. Sont ainsi individualisés quatre composantes : (i) le sens subjectif de soi au moment présent ; (ii) la continuité phénoménologique, sous-tendue par la conscience auto-noétique associée à la Mab épisodique et qui correspond à une projection du sens subjectif de soi dans le temps (Tulving, 1985) ; (iii) le Self-conceptuel (SC), qui correspond aux représentations objectives du Self au moment présent ; (iv) le Self objectif à long terme, qui comporte la composante sémantique de la Mab et le raisonnement narratif. Si la Mab (revue Svoboda et al., 2006) et le SC (revue Northoff et al., 2006 ; van der Meer, 2010) ont largement été étudiés en IRMf chez les sujets sains, les autres composantes le sont plus rarement. C'est le cas de la composante sémantique de la Mab sous la forme de souvenirs sémantisés (Maguire & Mummery, 1999 ; Maguire & Frith, 2003 ; Addis, McIntosh, et al., 2004 ; B. Levine et al., 2004 ; Holland et al., 2011 ; Ford et al., 2011) ou de sémantique personnelle (SP) (Maguire et al., 2000 ; Maguire & Frith, 2003 ; Maguire & Mummery, 1999 ; revue dans Renoult et al., 2012), mais surtout du sens subjectif de soi. L'étude du sens subjectif de soi est particulièrement délicate chez les sujets sains, car c'est une composante inhérente à toute fonction chez un sujet sain et il est difficile de le distinguer du Self objectif (Northoff et al., 2006 ; Prebble et al., 2013). Il ressort un réseau impliquant en particulier les régions de la ligne corticale médiane (Northoff et al., 2006 ; van der Meer, 2010 ; Martinelli et al., 2013), dont le cortex préfrontal médian (cPFm), qui sont supposées véhiculer la référence à soi.

Bien que l'atteinte du Self dans sa globalité soit controversée dans la MA (Caddel & Clare, 2011), cette affection offre l'opportunité d'aborder les différentes composantes du Self. C'est le cas pour la Mab, qui est précocement altérée (Addis et al., 2009 ; Piolino et al., 2003 ; Irish et al., Cortex 2011), mais comme nous l'avons déjà souligné, a été peu étudiée dans sa composante sémantique (Gilboa et al., 2005 ; Philippi, Rousseau, et al., 2015). L'altération du SC reste controversée, ce type de représentation apparaissant relativement préservé à des stades évolués de la maladie, mais est caractérisée par un défaut d'actualisation (Klein et al., 2003 ; Hehman et al., 2005). Le SC, tel qu'il est abordé dans une approche quantitative par le Twenty Statement test (TST) ou par la Tennessee Self-Concept Scale II (TSCS-II), apparaît diminué ou modifié chez ces patients dans plusieurs études (Addis & Tippett 2004 ; Naylor & Clare, 2008 ; Martinelli et al., 2012). Aucune étude corrélacionnelle n'a été pratiquée dans la MA à notre connaissance, mais une étude en IRMf indique que les patients activent plus le sillon intra-pariétal que les sujets sains (Ruby et al., 2009), suggérant qu'ils ont recours à un sentiment de familiarité pour juger leurs traits personnels. Le sens subjectif de soi quant à lui, peut être abordé par le biais de la conscience des troubles chez des patients qui développent une anosognosie au cours de l'évolution de la maladie (Souhay et al., 2007). L'altération des capacités métacognitives (Schnyer et al., 2004 ; 2005) et l'anosognosie (Salmon et al., 2006 ; Perrotin et al., 2015) ont été mis en rapport avec l'atteinte préfrontale médiane, en plus de la jonction temporo-pariétale dans l'étude de Salmon et al. (2006). Le lien entre les différentes composantes du Self a été peu étudié avec des résultats contradictoires (Addis & Tippett 2004 ; Naylor & Clare, 2008), mais nous avons montré dans les précédentes études (i.e., études II.2 et II.3.) qu'il existait des liens entre ces différentes composantes : Le SC est sous l'influence directe des phénomènes de sémantisation et d'intégration des souvenirs et le sens subjectif de soi pourrait constituer un prérequis à toutes les autres composantes (Prebble et al., 2013). Or, l'étude de cas que nous avons précédemment décrite (patient Henry, étude II.1.) indique le cPFm comme étant un potentiel substrat au sens subjectif de soi, puisque son atteinte prédominante est associée à un effondrement des différentes composantes du Self.

L'objectif de cette étude est d'analyser les substrats cérébraux des différentes composantes du Self telles qu'elles sont définies selon le modèle de Prebble et collaborateurs (2013) en cherchant en particulier à mettre en évidence les substrats anatomiques communs. Nous avons fait l'hypothèse que les structures de la ligne corticale médiane seraient communes à ces différentes composantes du Self, en particulier le cPFm qui pourrait supporter le sens subjectif de soi, commun à toutes ces composantes du Self.

## 2. Matériel et méthodes :

### 2.1. Participants

Quatorze patients ont été inclus dans les analyses corrélationnelles pour cette étude préliminaire. Nous avons également inclus un groupe de 14 sujets contrôles afin de comparer le volume cérébral des deux groupes et de mettre en évidence les régions d'atrophie chez les patients. Les deux groupes étaient appariés en âge, genre, niveau d'étude (cf. Tableau 1).

**Patients :** Quatorze patients atteints de MA prodromale à légère, recrutés au CMRR du CHU de Strasbourg, ont été inclus dans l'étude. Il s'agissait de cinq femmes et de neuf hommes, âgés de 65 à 85 ans ( $M = 73,7$  ;  $ET 5,8$ ), ayant eu en moyenne 13,2 ans ( $ET 2,7$ ) d'éducation formelle. Le diagnostic de MA répondait aux critères de Mc Kahnn et al. (2011) et de Albert et al. (2011) pour les patients au stade de troubles cognitifs légers (« MCI », pour Mild Cognitive Impairment), ainsi qu'aux plus récents critères de Dubois et al. (2014). Le score au Mini Mental State Examination (MMSE ; Folstein et al., 1975) variait entre 20 et 27 ( $M = 23,9$  ;  $ET 2,2$ ) et le score à la CDR (Clinical Dementia Rating scale, Huges et al., 1982) était de 0,5 pour les 7 patients au stade de MCI et de 1 pour les sept patients au stade léger. Les participants n'avaient aucune comorbidité neuropsychiatrique, et notamment pas de critères pour une démence vasculaire (indice ischémique de Hachinski (Hachinski et al., 1975) inférieur ou égal à 4), pour une maladie à corps de Lewy (critères de McKeith et al., 2005), pour un syndrome dépressif (score à la GDS inférieur à 4 [Geriatric Depression scale, Sheikh & Yesavage, 1986]), et un examen neurologique ne mettant en évidence aucune anomalie significative. Les participants devaient également avoir une bonne maîtrise de la langue Française, un niveau d'éducation minimal de 9 ans, l'absence de handicap sensoriel significatif susceptible de perturber la passation de l'évaluation neuropsychologique, avoir un proche disponible pour participer à l'étude et n'avoir aucune contre-indication à l'IRM.

**Sujets contrôles :** les participants sains inclus en tant que sujets contrôles ont été recrutés par voie de presse et par l'intermédiaire du Centre d'Investigations Clinique du CHU de Strasbourg. Il s'agissait de cinq femmes et de neuf hommes, âgés de 65 à 79 ans ( $M = 72,2$  ;  $ET 4,7$ ), ayant eu en moyenne 14,1 ans ( $ET 1,9$ ) d'éducation formelle. Leur score au MMSE variait entre 27 et 30 ( $M = 28,9$  ;  $ET 1,0$ ), ils n'avaient aucune plainte cognitive et un score à la CDR de 0. Les participants n'avaient aucune comorbidité neuropsychiatrique et notamment pas de syndrome dépressif (score à la GDS inférieur à 4), et leur examen neurologique ne mettait en évidence aucune anomalie significative. Comme les patients, les participants devaient avoir une bonne maîtrise de la langue Française, un niveau d'éducation minimal de 9 ans, l'absence de handicap sensoriel significatif susceptible de perturber la passation de l'évaluation neuropsychologique et n'avoir aucune contre-indication à l'IRM.

## 2.2. Evaluation neuropsychologique :

Nous nous sommes basés sur la précédente étude comportementale sur les différentes composantes du Self et nous avons centré nos analyses sur les évaluations qui nous ont semblées les plus pertinentes. Nous avons pris en compte la Mab évaluée par le score global au test de Crovitz modifié (TCm), la SP, l'intégration des Self defining memories (SDMs) au Self, le score total au TST qui représente le SC et l'anosognosie comme indicateur de la conscience de soi. Les résultats, déjà décrits dans la précédente étude (II.3.), sont résumés dans le tableau 2.

**Autobiographical interview (AI, B. Levine et al., 2002) :** nous avons demandé aux participants de rappeler des souvenirs d'évènements personnels selon cinq périodes de vie proposées (0 à 5 ans, 15 à 30 ans, 30 à 50 ans, 50 à [l'âge actuel – 1], l'année précédente). Les participants devaient rappeler, dans la mesure du possible, deux souvenirs par période de vie avec un maximum de 10 souvenirs. Pour les aider à se remémorer des souvenirs, les participants se sont vus proposer une liste de 20 mots « indices » (e.g., voiture, tache, four), mais des souvenirs sans rapport avec le mots indices étaient également pris en compte. De la même façon, quand un participant rappelait un souvenir qui ne correspondait pas à la période proposée, celui-ci était également pris en compte jusqu'à ce que deux souvenirs soient obtenus par période. Les souvenirs ont été enregistrés et retranscrits verbatim. Cette tâche est destinée à coter les souvenirs selon un système complexe destiné à rendre compte du niveau de détail de façon quantitative et à classer les souvenirs selon leur spécificité. Pour cette analyse préliminaire, nous nous sommes uniquement basés sur le questionnaire de recueil de l'AI sans utiliser ce système de cotation. Pour la cotation, nous avons utilisé le système semi-quantitatif du test de Crovitz modifié (TCm, Graham & Hodges, 1997), déjà utilisé dans de précédentes études (Philippi et al., 2012 ; 2015ab). Les souvenirs sont classés sur une échelle de 5 points selon leur spécificité en termes de contexte spatio-temporel et leur niveau de détail : 0 correspond à l'absence de réponse ; 1 à un fait sémantique en rapport avec le mot indice mais ne correspondant pas à un fait personnel ; 2 à un évènement sémantisé ou répété peu détaillé ; 3 à un évènement sémantisé ou répété détaillé ; 4 à un évènement rattaché à une contexte spatio-temporel spécifique mais peu détaillé ; et 5 à un évènement spécifique et détaillé. La cotation a été réalisée par deux évaluateurs indépendants (NP & AB), dont l'un était en aveugle par rapport au statut des participants, avec une bonne concordance inter-juge ( $\alpha = 0,77$ ). Pour les analyses, nous avons pris en compte le score global selon la cotation du TCm (AI-TCm).

**Etude des souvenirs marquants ou « Self-defining memories » (SDMs, Blagov & Singer, 2004) :** nous avons demandé aux participants de se remémorer jusqu'à 5 souvenirs marquants selon les instructions

standards décrites par Singer & Blagov (2001) : les souvenirs devaient dater de plus d'un an, être vivaces, associés à des émotions intenses et fréquemment répétés ou repensés. Les souvenirs devaient concerner des aspects et préoccupations importants dans la vie de l'individu et être liés à des souvenirs sur le même thème. Les instructions étaient données environ une semaine avant l'entretien pour que le participant ait le temps de réfléchir en profondeur à ses souvenirs les plus importants et d'écrire un résumé. Pour les patients, il était demandé aux proches de ne pas les orienter mais uniquement de leur faire penser à y réfléchir. Après une phase de rappel libre et un questionnaire semi-structuré, il était demandé aux participants dans une seconde phase du test d'expliquer dans quelle mesure le souvenir les définit en tant qu'individu (« dans quelle mesure ce souvenir explique-t-il la personne que vous êtes devenue ? Qu'est-ce que cet évènement a changé en vous ? »). Ceci qui correspond à l'intégration ou au 'meaning-making'. Les souvenirs ont été enregistrés et retranscrits verbatim. Dans la présente étude nous nous intéresserons uniquement à l'intégration explicite au Self des SDMs (*SDM-Self*). L'intégration au Self a été évaluée par deux cotateurs indépendants (NP & HBM), avec une bonne concordance inter-juge ( $\kappa = 0,82$ ).

**Questionnaire de sémantique personnelle (SP) :** Nous avons développé un questionnaire de SP en 10 points en s'inspirant de l'Autobiographical Memory Interview (AMI, Kopelman et al., 1989). Les questions portaient sur l'âge des participants, leur date de naissance, leur adresse actuelle, le nom d'un enseignant et la classe concernée, leur dernier diplôme et l'établissement dans lequel il a été obtenu (ou leur premier travail et employé à défaut), la date et le lieu de leur mariage (ou d'un proche), le nom, l'âge et la date de naissance de leur premier enfant, leur dernière profession et le dernier emploi, le nom d'un collègue, le lieu et la cause de leur dernière hospitalisation, l'endroit où ils ont passé leur dernier anniversaire et la dernière réunion de famille et le nom des personnes présentes.

**Twenty-statement test (TST, Kuhn & McPartland, 1954) :** il était demandé aux participants de donner jusqu'à 20 affirmations répondant à la question « qui suis-je ? », en complétant la phrase « Je suis... ». Des indices sur les différentes catégories de réponses possibles parmi les cinq domaines de l'identité (physique, personnel, familial, social, moral) étaient proposés, ainsi que des exemples correspondant à chaque catégorie, afin de limiter un éventuel déficit d'initiation. Une administration orale du test était proposée aux patients pour faciliter la passation du test. Dans ce cas les réponses étaient transcrites par l'examineur. Les réponses répétitives ou qui ne répondaient pas à la question d'intérêt n'étaient pas prises en compte. Pour la présente étude, nous n'avons pris en compte que le nombre total de réponse donné (*TST-Tot.*).

**Questionnaire d'anosognosie :** nous avons développé un questionnaire sur 10 points pour évaluer le degré d'anosognosie des patients. Il leur était demandé pour quelle raison ils consultaient un médecin,

prenaient des traitements médicamenteux, s'ils avaient dû abandonner des activités ou s'ils avaient besoin d'aide pour certaines d'entre elles, et finalement, comment ils évaluaient leurs capacités mnésiques. Pour chaque item, 2 points étaient attribués si le patient justifiait la réponse par la MA, 1 point si la réponse reflétait l'existence de problèmes de mémoire sans la conscience d'une maladie, et 0 point si la réponse reflétait l'absence de conscience des troubles. Dans le cas des patients au stade de troubles cognitifs légers, chez qui les activités quotidiennes ne sont pas affectées, 2 points étaient attribués pour les deux questions relatives aux activités. Plus le score obtenu est bas, plus le patient est anosognosique.

**Tableau 1** : Comparaison des données démographiques des patients MA et des sujets contrôles.

	<b>Patients MA (n=14)</b>	<b>Sujets contrôles (n=14)</b>	<b>Statistiques</b>
<b>Age</b> Moyenne (ET)	73,7 (5,8)	72,2 (4,7)	$t = 0,76 ; p = 0,47$
<b>Genre (F/M)</b>	5 / 9	5 / 9	$\text{Khi}^2 = 0,0 ; p = 1,0$
<b>NCS</b> Moyenne (ET)	13,2 (2,7)	14,1 (1,9)	$t = -0,97 ; p = 0,26$
<b>MMSE</b> Moyenne (ET)	23,9 (2,2) *	28,9 (1,0)	$t = -7,64 ; p = 0,006$

F = féminin ; M = masculin ; NSC = niveau socio-culturel ; ET = écart-type ;  $t = t$  de Student ; \*  $p \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,005$

### 2.3. Analyse volumétrique par « Voxel-based Morphometry » :

Nous avons utilisé une méthode d'analyse morphométrique basée sur le voxel ou « Voxel-Based Morphometry » (VBM) pour étudier les corrélats neuro-anatomiques des différentes composantes du Self chez des patients atteints de MA. Cette méthode permet de tester les corrélations entre le volume de substance grise (SG) à l'échelle du voxel et les scores aux tests présentés ci-dessus afin de cartographier les régions atrophiées qui rendent compte de l'altération des différentes variables d'intérêt.

A cette fin, les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale volumique de haute résolution (1mm) réalisée à 3 Teslas avec une séquence d'acquisition rapide en écho de gradient et pondérée en T1 (MPRAGE).

Un pré-traitement informatique a été appliqué aux images comprenant une étape de segmentation de la SG et une étape de normalisation spatiale des images dans un espace standard (référentiel du MNI). L'étape de normalisation spatiale, qui permet d'aligner les images et de corriger la variabilité morphologique inter-individuelle, est réalisée via une méthode de recalage déformable (DARTEL). Les



images segmentées, puis normalisées, sont ensuite multipliées par le déterminant du Jacobien dérivé de la normalisation spatiale. On parle d'image modulée par le Jacobien. Cette procédure permet de préserver la quantité totale de SG provenant des images originelles. Ces images modulées de la substance grise ont été par la suite lissées avec un noyau Gaussien d'une largeur à mi-hauteur de 12 mm. C'est sur cet ensemble d'images segmentées, normalisées, modulées et filtrées que sont ensuite conduites les analyses statistiques dans chaque voxel.

**Tableau 2 :** Comparaison des résultats de l'évaluation spécifique de la Mab dans ses différentes composantes entre les patients MA et les sujets contrôles.

	<b>Patients MA (n=14)</b>	<b>Sujets contrôles (n=14)</b>	<b>Statistiques</b>
<b>AI – TCm</b> Moyenne (ET)	26,3 (9,0) *	41,3 (5,0)	$t = -5,43 ; p = 0,04$
<b>SP</b> Moyenne (ET)	8,5 (1,3) **	9,9 (0,2)	$t = -4,00 ; p < 0,001$
<b>SDM – Self (%)</b> Moyenne (ET)	32,5 (33,5) **	70,7 (21,6)	$t = -3,67 ; p = 0,001$ #
<b>TST – Tot.</b> Moyenne (ET)	6,9 (3,2) **	12,7 (3,9)	$t = -4,35 ; p < 0,001$
<b>Anosognosie</b> Moyenne (ET)	7,7 (2,5)	NA	NA

AI-TCm = score global selon la cotation du test de Crovitz modifié (TCm) obtenu lors de l'Autobiographical interview(AI) ; SP : score de sémantique personnelle ; SDM-Self = proportion de SDM intégrés au Self ; TST-Tot. = nombre total de réponses au Twenty Statement Test (TST) ; ET = écart-type ;  $t = t$  de Student ; \*  $p \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,001$  ; #Evaluation statistique réalisée après transformation d'Arcsin.

#### 2.4. Analyses statistiques :

Les cartes de concentration en SG ainsi obtenues pour le groupe MA, ont été corrélées aux scores cliniques (i.e., AI-TCm, SP, SDM-Self, TST-Tot., Anosognosie) à l'aide de SPM12 grâce au modèle linéaire général en incluant l'âge, le score au MMSE, le volume total de SG (TSG) comme covariables nuisibles. Les cartes statistiques ont été seuillées sans correction à  $p < 0,005$  (étant donné le faible échantillon et le caractère préliminaire de ces analyses), avec une taille minimale de 50 voxels. Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen d'un test unilatéral, en supposant que l'altération des différentes composantes du Self soit associée à une atrophie de la SG dans les régions d'intérêt. En outre, pour mettre en évidence les régions significatives d'atrophie de la SG chez les patients, la concentration de SG a été comparée à celle des sujets contrôles avec un seuil de  $p < 0,001$ , non corrigé, en incluant l'âge comme covariable nuisible. Ces résultats sont présentés dans une figure

supplémentaire (Figure supp.). La comparaison des données démographiques des deux groupes a été réalisée au moyen d'un test t de Student.

### 3. Résultats des analyses corrélationnelles en VBM :

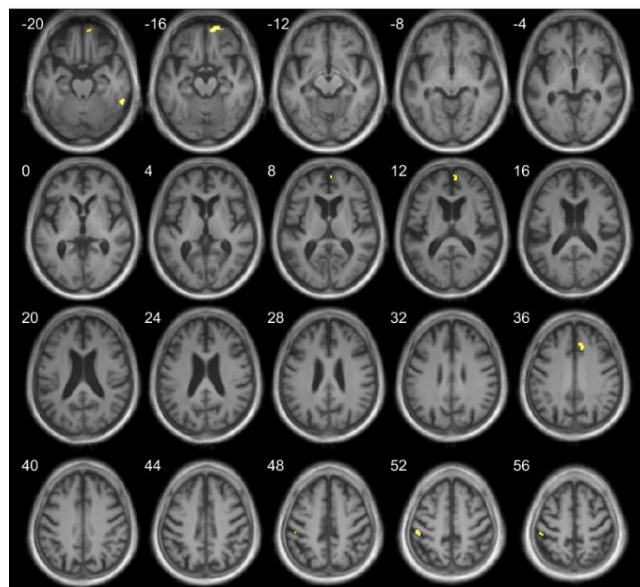
#### 3.1. Mémoire autobiographique :

##### 3.1.1. Mémoire autobiographique épisodique (AI-TCm) :

**Tableau 3** : Régions de SG corrélées positivement au score AI-TCm chez les patients, avec  $p < 0,005$ , non corrigé, en incluant l'âge, score au MMSE et TSG comme covariables nuisibles,  $k > 50$ .

Région cérébrale (gyrus, lobe)		Lat.	BA	k	x	y	z	T
g. F. méd.	PFdm	D	10	60	4	60	10	3,77
g. F. sup. / méd. / rectus	PFvm	D	11	136	10	60	-16	4,13
cx cing. moy.	limbic	R	9	64	12	31	34	3,35
g. T. inf.	T.lat.	D	20/37	61	58	-45	-18	3,42
g. postc. / lob. P. inf.	P.lat.	G	40	87	-48	-31	54	4,06

Lat. = latéralisation ; BA = aire de Brodmann ; k = taille en voxels ; x, y, z = coordonnées Talairach ; g. = gyrus ; F. = frontal ; PF. = préfrontal ; T. = temporal ; P. = pariétal ; cing. = cingulaire ; postc. = postcentral ; lob.= lobule ; méd. = médian ; sup. = supérieur ; moy. = moyen ; inf. = inférieur ; dm = dorso-médian ; vm = ventro-médian ; vl = ventro-latérale, dl = dorso-latéral



**Figure 1** : Analyses VBM de la Mab chez les patients MA : régions de SG positivement corrélées au score AI-TCm en incluant l'âge, le score au MMSE et le TSG comme covariables nuisibles, avec un seuil de  $p < 0,005$ , non corrigé,  $k > 50$

Les analyses VBM ont montré des corrélations significatives entre le score de Mab (AI-TCm) et le volume du cortex préfrontal dorso-médian (BA10) et ventro-médian (BA11) à droite, du cortex

cingulaire moyen (BA9) à droite, du cortex temporal latéral (BA20/37) à droite et du cortex pariétal latéral (BA40) à gauche (voir Tableau 3 et Figure 1).

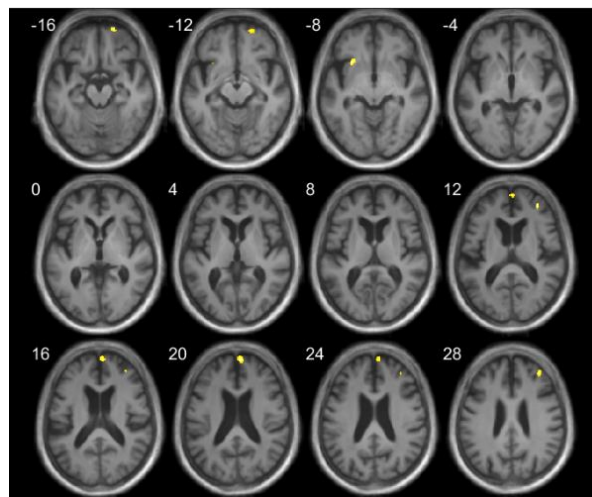
### 3.1.2. Sémantique personnelle (SP) :

Les analyses VBM ont montré des corrélations significatives entre le score de mémoire SP et le volume du cortex préfrontal dorso-médian (BA10), ventro-médian (BA11) et dorso-latéral (BA10) à droite (voir Tableau 4 et Figure 2). Il faut noter qu'un cluster de 20 voxels était également au niveau du cortex temporal latéral gauche, mais il n'a pas été pris en compte, avec le seuil de  $k$  à 20.

**Tableau 4** : Régions de SG corrélées positivement au score de SP chez les patients, avec  $p < 0,005$ , non corrigé, en incluant l'âge, score au MMSE et TSG comme covariabes nuisibles,  $k > 50$

Région cérébrale (gyrus, lobe)		Lat.	BA	$k$	$x$	$y$	$z$	T
g. F. Sup	PFvm	D	11	95	19	63	-13	4,80
g. F. méd.	PFdm	D	10	189	3	61	13	4,21
g. F. moy.	PFdl	D	10	74+56	39	46	28	3,99
cx insulaire	Limbic	G	13	57	25	21	-7	4,22

Lat. = latéralisation ; BA = aire de Brodmann ;  $k$  = taille en voxels ;  $x, y, z$  = coordonnées Talairach ; g. = gyrus ; F. = frontal ; PF. = préfrontal ; T. = temporal ; P. = pariétal ; cing. = cingulaire ; postc. = postcentral ; lob.= lobule ; méd. = médian ; sup. = supérieur ; moy. = moyen ; inf. = inférieur ; dm = dorso-médian ; vm = ventro-médian ; vl = ventrolatérale, dl = dorsolatéral



**Figure 2** : Analyses VBM de la SP chez les patients MA : régions de SG positivement corrélées au score de SP en incluant l'âge, le score au MMSE et le TSG comme covariables nuisibles, avec un seuil de  $p < 0,005$ , non corrigé,  $k > 50$

### 3.1.3. Intégration des SDMs au Self (SDM-Self) :

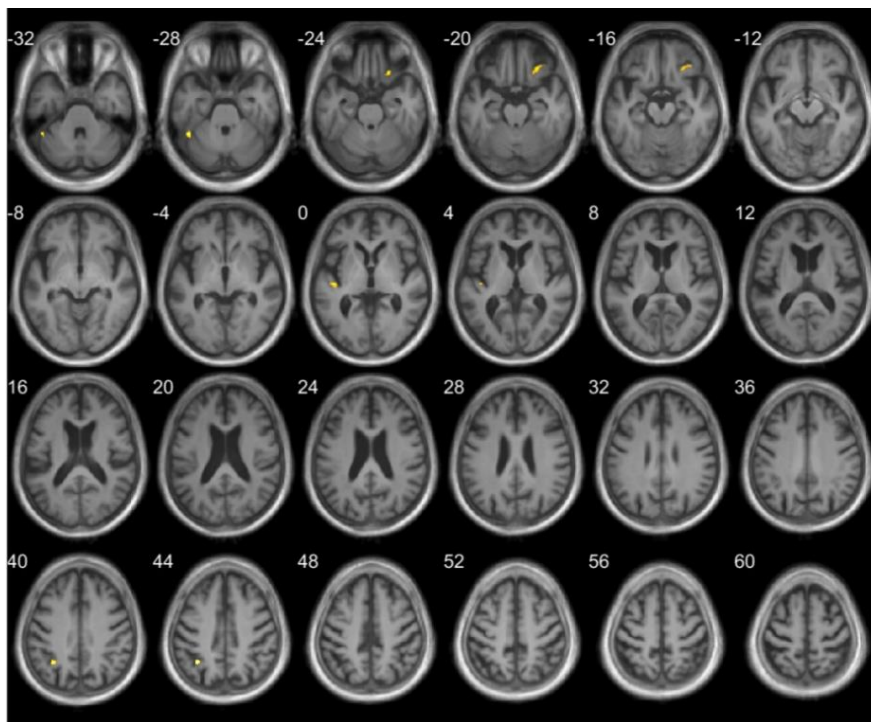
Les analyses VBM ont montré des corrélations significatives entre les capacités d'intégration des SDMs au Self personnelle (SDM-Self) et le volume du cortex préfrontal ventro-médian et ventro-latéral

(BA11) droit, du cortex temporal latéral (BA20/22) gauche et du cortex pariétal latéral (BA40) gauche (voir Tableau 5 et Figure 3).

**Tableau 5** : Régions de SG corrélées positivement au score SDM-Self chez les patients, avec  $p < 0,005$ , non corrigé, en incluant l'âge, score au MMSE et TSG comme covariables nuisibles,  $k > 50$

Région cérébrale (gyrus, lobe)		Lat.	BA	k	x	y	z	T
g. F. inf.	PFvm/vl	D	11	159	25	33	-19	3,56
g. T. Sup.	T.lat.	G	22	61	-46	-19	1	4,10
g. T inf.	T.lat.	G	20	62	-45	-48	-27	4,22
lob. P inf.	P.lat.	G	40	65	-34	-58	43	3,77

Lat. = latéralisation ; BA = aire de Brodmann ; k = taille en voxels ; x, y, z = coordonnées Talairach ; g. = gyrus ; F. = frontal ; PF. = préfrontal ; T. = temporal ; P. = pariétal ; cing. = cingulaire ; postc. = postcentral ; lob.= lobule ; méd. = médian ; sup. = supérieur ; moy. = moyen ; inf. = inférieur ; dm = dorso-médian ; vm = ventro-médian ; vl = ventrolatérale, dl = dorsolatéral



**Figure 3** : Analyses VBM de l'intégration des SDMs au Self chez les patients MA : régions de SG positivement corrélées au score de SDM-Self en incluant l'âge, le score au MMSE et le TSG comme covariables nuisibles, avec un seuil de  $p < 0,005$ , non corrigé,  $k > 50$

### 3.2. Self-conceptuel (TST-Tot) :

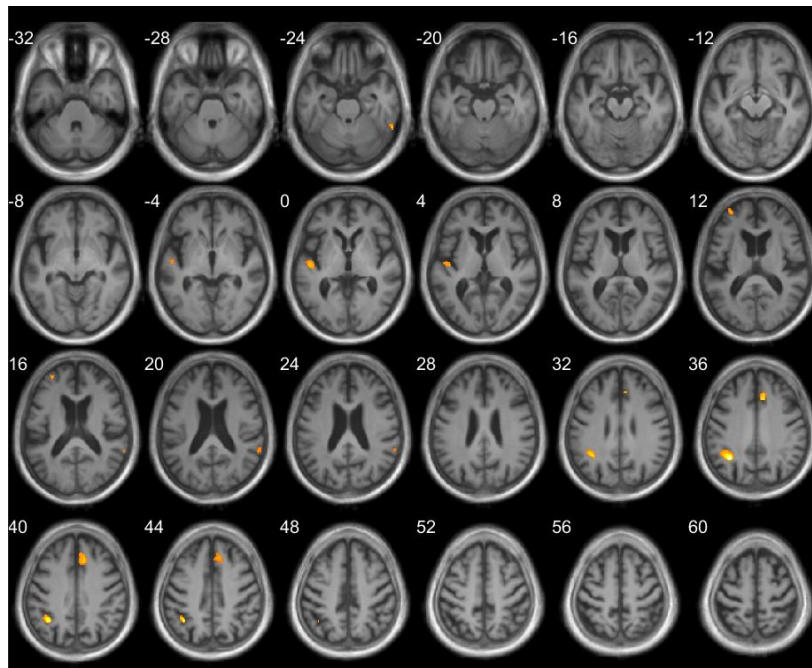
Les analyses VBM ont montré des corrélations significatives entre le SC tel qu'il est évalué par le TST (TST-tot.) et le volume du cortex préfrontal dorso-médian et cortex cingulaire moyen (BA6/8/9/32) à

droite et dorsolatéral (BA10) à gauche, et du cortex temporo-pariétal (BA22/37/40) de façon bilatérale, mais prédominante à gauche (Tableau 6 et Figure 4).

**Tableau 6** : Régions de SG corrélées positivement au score TST-Tot. chez les patients, avec  $p < 0,005$ , non corrigé, en incluant l'âge, score au MMSE et TSG comme covariables nuisibles,  $k > 50$

Région cérébrale (gyrus, lobe)		Lat.	BA	k	x	y	z	T
g. F. méd / cing. moy.	PFdm	D	6/8/9/32	348	9	28	40	4,16
g. F. moy.	PFdl	G	10	75	-34	52	13	3,87
g. T. sup.	T.lat.	G	22	238	-51	-13	-1	4,12
g. fusiforme	T.lat.	D	37	59	60	-49	-22	4,06
g. T. sup./ lob. P. inf.	T./P.lat.	D	22/40	64	60	-48	19	3,28
lob. P inf.	P.lat.	G	40	532	-34	-54	37	6,20

Lat. = latéralisation ; BA = aire de Brodmann ; k = taille en voxels ; x, y, z = coordonnées Talairach ; g. = gyrus ; F. = frontal ; PF. = préfrontal ; T. = temporal ; P. = pariétal ; cing. = cingulaire ; postc. = postcentral ; lob.= lobule ; méd. = médian ; sup. = supérieur ; moy. = moyen ; inf. = inférieur ; dm = dorso-médian ; vm = ventro-médian ; vl = ventrolatérale, dl = dorsolatéral



**Figure 4** : Analyses VBM du SC chez les patients MA : régions de SG positivement corrélées au score de TST-Tot. en incluant l'âge, le score au MMSE et le TSG comme covariables nuisibles, avec un seuil de  $p < 0,005$ , non corrigé,  $k > 50$

### 3.3. Conscience de soi (Anosognosie) :

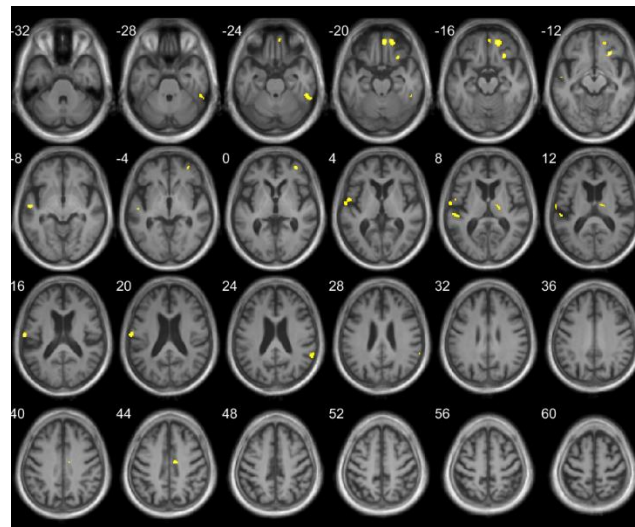
Les analyses VBM ont montré des corrélations significatives entre le score au questionnaire d'anosognosie et le volume du cortex préfrontal ventro-médian (BA10/11) et ventrolatéral (BA47) à

droite, du cortex cingulaire moyen (BA31) à droite, et du noecortex temporal latéral (BA20/21/22/37/41/43) de façon bilatérale, prédominante à gauche (Tableau 7 et Figure 5). Une corrélation avec le thalamus ventrolatéral droit a également été mise en évidence.

**Tableau 7** : Régions de SG corrélées positivement au score d’anosognosie chez les patients, avec  $p < 0,005$ , non corrigé, en incluant l’âge, score au MMSE et TSG comme covariables nuisibles,  $k > 50$

Région cérébrale (gyrus, lobe)		Lat.	BA	k	x	y	z	T
g. rectus / F. méd.	PFvm	D	11	152	9	55	-22	3,62
g. F. sup. / moy.	PFvm	D	11	242	19	46	-18	4,02
g. F. sup. / moy.	PFdl	D	10	78	36	55	-1	4,04
g. F. inf. / moy.	PFvl	D	47/11	173	25	27	-13	5,39
g. T. sup. / P. postc	T./P.lat.	D	22/43	315	-63	-7	6	3,91
g. T. sup.	T.lat.	G	41	88	-58	-27	10	4,26
g. T. moy.	T.lat.	G	21	72	-57	-13	-7	4,01
g. T. inf.	T.lat.	D	20/37	185	52	-42	-25	4,24
cx cing. moy.	Limbic	D	31	78	10	-12	46	3,60
Thlamus VL	SC	D	NA	81	16	-13	10	3,55

Lat. = latéralisation ; BA = aire de Brodmann ; k = taille en voxels ; x, y, z = coordonnées Talairach ; g. = gyrus ; F. = frontal ; PF. = préfrontal ; T. = temporal ; P. = pariétal ; cing. = cingulaire ; postc. = postcentral ; lob.= lobule ; méd. = médian ; sup. = supérieur ; moy. = moyen ; inf. = inférieur ; dm = dorso-médian ; vm = ventro-médian ; vl = ventrolatérale, dl = dorsolatéral



**Figure 5** : Analyses VBM de l’anosognosie chez les patients MA : régions de SG positivement corrélées au score d’anosognosie en incluant l’âge, le score au MMSE et le TSG comme covariables nuisibles, avec un seuil de  $p < 0,005$ , non corrigé,  $k > 50$

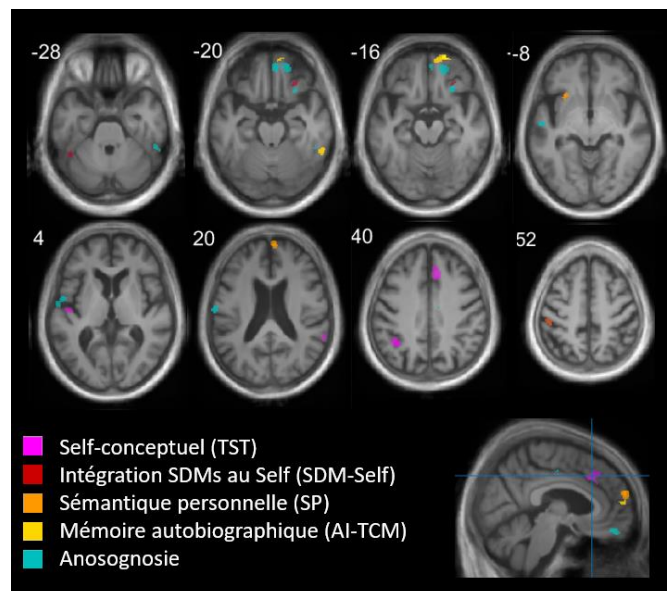
**3.4. Synthèse des résultats :**

L'ensemble des résultats est récapitulé dans le tableau 8 et la figure 6. Le cPFm est impliqué quel que soit la composante du Self explorée avec une latéralisation droite, à la fois dans sa partie ventro-médiane et dorso-médiane pour la SP et la Mab (AI-TCm), uniquement dans sa partie ventro-médiane pour l'intégration des SDMs au Self (SDM-Self) et l'anosognosie et dans sa partie dorso-médiane pour le SC (TST-Self). Le cortex préfrontal dorso-latéral et ou ventro-latéral était également impliquées pour toutes les composantes du Self à l'exception de la Mab. Les cortex temporal et pariétal latéraux étaient impliqués pour toutes les composantes du Self avec une prédominance gauche, à l'exception de la SP.

**Tableau 8 : Récapitulatif des principales régions corrélées en VBM aux différentes composantes du Self :**

Régions cérébrales	SP	AI-TCm	SDM-Self	TST-Tot.	Anosogn.
Cortex préfrontal médian	vm/dm D	vm/dm D	vm D	dm D	vm D
Cortex préfrontal latéral	dl D	-	vl D	dl G	vl/dl D
Lobe limbique	Insula G	Cing. D	-	Cing. D	-
Cortex temporal latéral	-	D	G	D/G	D/G
Cortex pariétal latéral	-	G	G	G	D

SP = sémantique personnelle ; AI-TCm = Mab au test de l'AI avec cotation du TCm ; SDM-Self = intégration des SDMs au Self ; TST-Tot. = SC évalué par le TST ; vm = ventro-médian ; dm = dorso-médian ; vl = ventro-latéral ; dl = dorso-latéral ; cing. = cortex cingulaire ; D = droite ; G = gauche



**Figure 6 : Récapitulatif des corrélations obtenues en VBM pour les différentes composantes du Self :** la sémantique personnelle (SP, rouge), la Mab (AI-TCm, orange), la capacité d'intégration des SDMs au Self (SDM-Self, jaune), le Self-conceptuel (SC mesuré par le TST, vert) et la conscience des troubles (anosognosie, bleu), avec  $p < 0,005$ , sans correction, en incluant l'âge, le score au MMSE et TSG comme covariable nuisible et avec  $k = 50$

#### 4. Discussion

Nous avons montré que les différentes composantes du Self impliquent des régions communes. Il s'agit en particulier du cPFm droit qui est impliqué dans toutes les composantes du Self et qui pourrait constituer le support du sens subjectif de soi. Cependant, différentes sous-régions du CPFm sont impliquées en fonction de la composante du Self concernée : la partie dorso-médiane est associée au SC, la partie ventro-médiane aux capacités d'intégration au Self et à la conscience de soi évalué par l'anosognosie, alors que les deux sous-régions sont impliquées dans la Mab et la SP. De plus, les cortex temporo-pariétaux latéraux bilatéraux sont également impliqués dans toutes les composantes du Self, à l'exception de la SP, avec une latéralisation préférentiellement gauche.

#### **Cortex préfrontal médian, substrat du sens subjectif de soi ?**

En accord avec notre hypothèse, le cPFm apparaît impliqué de façon commune dans toutes les composantes du Self explorées. Cette région, tout comme le cortex cingulaire antérieur, est associée au processus de référence à soi (revue dans Northoff et al., 2006 ; D'Argembeau, 2007 ; Van der Meer, 2010 ; Martinelli et al., 2013) et constitue un nœud du réseau par défaut qui est activé lors de la projection de soi (Buckner et al., 2008). Elle apparaît donc comme une région susceptible de supporter le sens subjectif de soi, commun à toutes les autres composantes du Self (étude II.3.). Plusieurs études menées par D'Argembeau et collaborateurs viennent conforter l'hypothèse selon laquelle le cPFm est directement associé au sens de soi puisque l'activité de cette région augmente avec le degré de référence à soi des pensées (D'Argembeau et al., 2004 ; 2005) ou des émotions (Phan et al., 2004), avec la proximité temporelle des traits évalués (D'Argembeau et al., 2008), ou encore avec la pertinence personnelle des informations (Macrae et al., 2004 ; Fossati et al., 2003 ; 2004). Le cPFm est une région clé du réseau de la Mab (e.g. Conway et al., 1999 ; Maguire & Frith, 2003 ; B. Levine et al., 2004 ; revue dans Svoboda et al., 2006). Son activation distingue la Mab de la mémoire épisodique de laboratoire (Cabeza et al., 2004 ; Gilboa, 2004) et de la mémoire sémantique générale (Graham et al., 2003). Cette région préfrontale médiane apparaît également constamment activée au cours de tâche de projection dans le futur (e.g. Addis et al., 2007 ; Botzung et al., 2007), qui implique, comme la Mab, un niveau de conscience auto-noétique. Cependant, l'évocation de souvenirs sémantisés fait également ressortir cette région, mais dans une moindre mesure que pour les souvenirs épisodiques (Maguire & Mummery, 1999 ; Maguire & Frith, 2003 ; Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Addis, Moscovitch, et al., 2004 ; Gilboa et al., 2004 ; B. Levine et al., 2004). L'implication de cette structure n'est donc pas *spécifique* à la conscience auto-noétique.

Certains auteurs proposent que l'activité du cPFm soit liée au recrutement de représentations abstraites sur soi. En Mab, son activité, présente dès la phase initiale de récupération des souvenirs,



pourrait correspondre à la mise en place de la trame sémantique des souvenirs et à la vérification de leur pertinence personnelle (Conway et al., 2003 ; voir aussi Martinelli, Sperduti et al., 2013). La méta-analyse de Martinelli et collaborateurs (2013) indique que cette région serait d'autant plus impliquée que le degré d'abstraction de la représentation en mémoire est élevé, notamment pour ce que nous désignons par la SP. A un niveau d'abstraction encore plus élevé, le cPFm apparaît également recruté de façon constante au travers des études du SC (e.g. Craik et al., 1999 ; Kircher et al., 2000 ; Kelley et al., 2002 ; revue dans Northoff et al., 2006 Van der Meer et al., 2010 ; D'Argembeau & Salmon, 2012) qui est souvent associé à un réseau à prédominance fronto-temporale gauche (Craik et al., 1999 ; Kelley et al., 2002 ; D'Argembeau et al., 2007), ce qui évoque précisément le recours au système de mémoire sémantique (e.g. Binder & Desai, 2011). Nous avons montré que la capacité à générer des représentations du SC au TST était corrélée avec le volume du cPF dorso-médian, alors que les régions d'atrophie associées à la SP et à la Mab sont à cheval entre la portion dorsale et ventrale, en situation légèrement plus ventrale pour la Mab. Nos résultats pourraient indiquer l'existence d'un gradient *ventro-dorsal*, où la partie dorsale du cPFm serait associée à une augmentation du degré d'abstraction des représentations. Cependant, selon cette hypothèse, le phénomène d'intégration des souvenirs serait attendu dans la portion dorsale et non pas ventrale puisqu'il semble constituer un niveau d'abstraction plus élevé que le processus de sémantisation selon nos données comportementales (Etude II.2. et II.3).

Le sens subjectif de soi, évalué dans notre étude par l'anosognosie, semble être lié au cPF ventro-médian, déjà décrit pour les capacités métacognitives (Schnyer et al., 2004 ; 2005) et l'anosognosie (Salmon et al., 2006 ; Perrotin et al., 2015). La forte connexion de la portion ventro-médiane à l'insula et aux cortex sensoriels en fait une région charnière pour passer de représentations intéroceptives inconscientes relevant du « proto-soi », à des représentations conscientes de soi en interaction avec l'environnement relevant du « soi-central » (Northoff et al., 2006). Cette région est également fortement connectée au réseau émotionnel et au circuit de récompense (i.e., amygdale, noyau accumbens, striatum), si bien que certains auteurs suggèrent que la portion ventrale du cPFm soit associée au traitement de la composante affective des informations en relation avec soi (Northoff et al., 2006 ; Northoff & Bermpohl, 2004 ; Schmitz & Johnson, 2007 ; van der Meer, 2010 ; D'Argembeau et al., 2007 ; 2013). La partie dorsale quant à elle, serait impliquée dans la composante non émotionnelle de la réflexion telle que la prise de décision, notamment par le biais d'une prise de perspective conjointe personnelle et extérieure (D'Argembeau, 2007). Cette portion apparaît notamment activée dans des tâches impliquant des représentations de l'environnement par rapport à soi telles que la navigation spatiale avec une prise de perspective égocentrée (Vogeley et al., 2004). Finalement, en suggérant l'implication de la portion ventrale dans le sens subjectif de soi, nos résultats

pourraient indiquer l'existence d'un gradient dorso-ventral allant des aspects plus conceptuels vers des aspects phénoménologiques : passant du SC, par la SP et la Mab épisodique, et finalement au sens subjectif de soi. Encore une fois, les corrélats anatomiques du processus d'intégration devraient alors concerner la portion dorsale plutôt que la portion ventrale, puisqu'elle aboutit à la formation de représentations abstraites du Self, à moins que l'implication de la partie ventrale ne reflète la connexion au réseau des émotions qui imprègnent les SDMs. Le lien entre l'intégration et la composante émotionnelle et le degré de spécificité des souvenirs mériterait d'être étudiés plus en détail.

### **Rôle du cortex pariéto-temporal latéral dans le Self**

Le cortex temporo-pariétal latéral est généralement mis en évidence dans les études de la Mab avec une latéralisation préférentielle à gauche (revue dans Svoboda et collaborateurs (2006 ; e.g. Conway et al., 1999 ; Gilboa et al., 2004 ; Maguire & Frith, 2003 ; Markowitsch et al., 2003). Ceci est également le cas dans notre étude, à l'exception du néocortex temporal, qui est impliqué à droite pour la Mab. Cette activation semble liée à l'imprégnation des souvenirs par des représentations sémantiques, allant des périodes de vie à des connaissances sémantiques personnelles, en passant par des faits sémantiques et les souvenirs sémantisés (Conway & Pleddel-Pearce, 2000). En effet, l'implication du cortex temporal latéral apparaît d'autant plus importante que les souvenirs sont associés à une composante sémantique importante tels que les souvenirs sémantisés (Holland et al., 2011 ; Maguire & Mummery, 1999 ; Addis et al., McIntosh 2004) qui sont plus fréquents au cours du vieillissement normal (Maguire & Frith, 2003) et a fortiori dans la MA (Philippi, Rousseau, et al. 2015). Le néocortex temporal n'était associé à la SP dans notre étude que pour une taille de cluster de 20 voxels. Or, cette région est classiquement associée à la SP dans les études menées chez les sujets sains (Maguire et al., 2000 ; Maguire & Frith, 2003 ; Maguire & Mummery, 1999 ; revue dans Renoult et al., 2012) et dans la MA (Gilboa et al., 2005). Cela est également le cas pour le SC (Renoult et al., 2012 ; Martinelli et al., 2013 ; Northoff et al., 2006 ; van der Meer et al., 2010), avec une topographie plus antérieure dans notre étude que pour la Mab, sans pour autant que le pôle temporal ne soit concerné. La SP et le SC sont d'ailleurs considérés comme un sous-domaine de la mémoire sémantique (Renoult et al., 2012), qui est classiquement associée au cortex temporal latéral (Binder & Desai, 2011). Les corrélats anatomiques des processus d'intégration des souvenirs et de l'anosognosie convergent avec ceux du SC au niveau de la partie antérieure du gyrus temporal supérieur gauche dans notre étude. Cette observation est attendue pour l'intégration, dans la mesure où ce processus aboutit à la formation du SC. Quant à l'anosognosie, l'implication du néocortex temporal, déjà mise en évidence dans de précédentes études (Zamboni et al., 2013 ; voir également Schnyer et al., 2005), pourrait refléter le recours au SC dans la conscience des troubles (e.g. « je suis atteint d'une maladie d'Alzheimer »). Cette

observation concorde avec l'hypothèse selon laquelle une composante de l'anosognosie serait liée à un défaut d'actualisation du SC (Naylor & Clare, 2008 ; Rankin et al., 2005 ; Souchay et al., 2007).

Le cortex pariétal latéral est impliqué, *via* le lobule pariétal inférieur gauche, dans toutes les composantes du Self dans notre étude, à l'exception de la SP. Le lobule pariétal inférieur fait également partie du réseau sémantique commun aux connaissances sur soi (Renoult et al., 2012) et aux connaissances générales (e.g. Binder & Desai, 2011). A proximité immédiate se situe la jonction temporo-pariétale. Cette région a été mise en évidence dans certaines études d'une même équipe sur le SC chez les sujets sains (Kjaer et al., 2002 ; Lou et al., 2004). Les auteurs de cette équipe proposent que la jonction temporo-pariétale pourrait servir à la représentation du soi mental, comme elle sert à la représentation du soi corporel (Maguire et al., 1998 ; Vogelely & Fink, 2003), avec une latéralisation à droite, contrairement à nos résultats. Dans la MA, une étude en IRMf d'activation a montré que les patients activaient le sillon intra-pariétal pour juger de leurs traits de personnalité (Ruby et al., 2009). Cette région étant classiquement associée au sentiment de familiarité dans les tâches de reconnaissance (e.g. Wagner et al., 2005). Les auteurs suggèrent que les patients se basent plus sur un sentiment de familiarité que sur une véritable recollection du souvenir. La même équipe (Salmon et al., 2006) suggère que l'anosognosie chez des patients atteints de MA pourrait également résulter d'un défaut de prise de perspective à la troisième personne pour juger les troubles en rapport avec l'atteinte de la jonction temporo-pariétale. En effet, cette région est associée au changement de référentiel spatial (e.g. Burgess et al., 2001) ou de perspective sur les états mentaux, comme c'est le cas dans la théorie de l'esprit (e.g. Saxe et al., 2003). C'est aussi une région clé de la Mab, préférentiellement activée à gauche (revue Svoboda et al., 2006), supposée contribuer au contexte visuo-spatial des souvenirs. Tout comme le cPFm, la jonction temporo-pariétale constitue un nœud du réseau par défaut (Buckner et al., 2008), réseau par lequel le Self est projeté dans le passé, le futur et les pensées d'autrui.

### **Régions manquantes et limites de l'étude**

Plusieurs régions dont l'implication était attendue en rapport avec les fonctions évaluées n'ont pas été mises en évidence dans notre étude. Il s'agit notamment des régions temporelles internes, activées dans la majorité des études en IRMf chez les sujets sains (e.g. Maguire & Frith, 2003 ; Addis, McIntosh, et al., 2004 ; Viard et al., 2007 ; revue dans Svoboda et al., 2006). Les régions temporelles internes ressortent dans plusieurs études comme étant centrales dans le déficit en Mab (Gilboa et al., 2005 ; Philippi et al., 2012 ; Thomann et al., 2012), au moins pour les souvenirs récents (Eustache et al., 2004). Une telle corrélation est attendue dans la MA, qui se caractérise par une atrophie précoce de ces régions (e.g. Jack et al., 2004), comme cela est observé chez nos patients (Figure supp.). L'absence de corrélation avec les régions temporelles internes dans la présente étude peut être liée à plusieurs

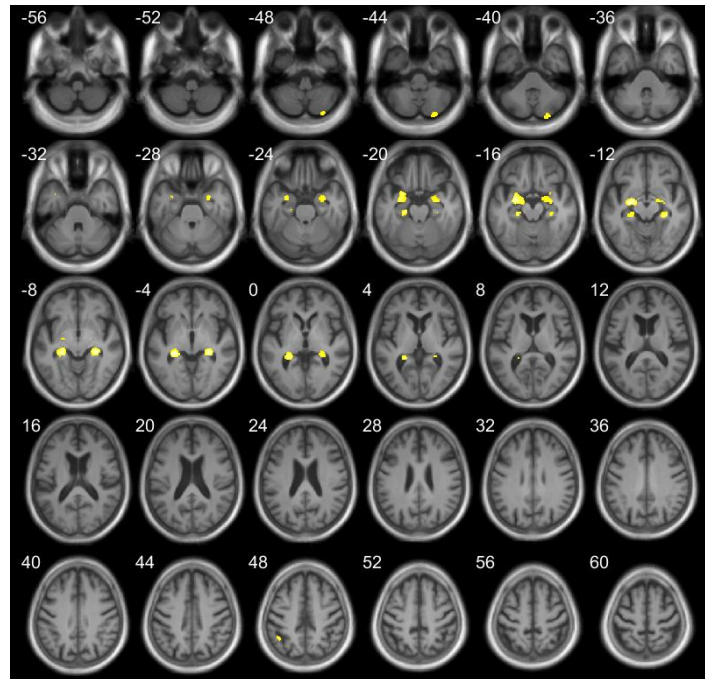
facteurs. Tout d'abord, au fait que le score AI-TCm ne reflète pas la stricte épisodicité des souvenirs du fait de la cotation partiellement qualitative de l'échelle du TCm. Il est également possible que le nombre de souvenirs évoqués soit trop faible, et que le fait de regrouper les périodes efface d'éventuelles corrélations à des sous-régions hippocampiques, variables en fonction de l'ancienneté des souvenirs (cf. étude I.3. ; Thomann et al., 2012). L'inclusion du MMSE comme covariable nuisible pourrait également influencer les résultats. Mais surtout, l'absence de corrélation aux régions temporales internes peut être liée au faible effectif des participants qui a nécessité l'utilisation d'un seuil statistique permissif. Cette étude sera complétée en incluant d'avantage de participants. Par ailleurs, aucune région postérieure de la ligne corticale médiane n'a été mise en évidence, contrairement à nos hypothèses. En effet le complexe cortex cingulaire postérieur/rétrosplénial et le précuneus (e.g. Gilboa et al., 2004 ; Botzung et al., 2007 ; Viard et al., 2010) sont habituellement impliqués dans l'accès aux souvenirs autobiographiques et aux processus réflexifs en général, tels que l'évaluation de connaissances sur soi selon certains auteurs (e.g. Johnson et al., 2002 ; Lou et al., 2004 ; revue dans Northoff et al., 2006). Le fait que ces régions ne soient pas significativement atrophiées chez nos patients a pu limiter la mise en évidence d'une éventuelle corrélation, bien que cela n'ait pas été le cas pour le cPFm et le cortex temporo-pariétal. Cette étude volumétrique méritera d'être complétée par une étude de connectivité fonctionnelle et anatomique.

### **Conclusion**

Bien que limitée par le faible effectif, notre étude a l'intérêt d'être la première dans la MA à étudier conjointement les différentes composantes du Self, telles qu'elles ont été définies par le modèle de Prebble et al. (2013), et de mettre en évidence des substrats anatomiques communs. Il s'agit tout d'abord du cPFm qui est commun à toutes les composantes du Self : Mab, SP, processus d'intégration des souvenirs, SC et conscience des troubles. Cette région pourrait constituer un pilier pour le sens subjectif de soi, qui apparaît être un prérequis à toutes les autres composantes du Self. Cependant, différentes portions du cPFm sont impliquées selon la tâche concernée et nos résultats suggèrent la possibilité d'un gradient ventro-dorsal avec une composante phénoménologique d'autant plus réduite et un degré d'abstraction d'autant plus élevé des représentations que leurs corrélats anatomiques se situent en position dorsale. À côté du cPFm, nous avons montré l'implication du cortex temporo-pariétal latéral qui pourrait supporter la composante sémantique des différentes composantes du Self et éventuellement un mécanisme de changement de perspective. Cette étude sera poursuivie en majorant les effectifs des participants et complétée en incluant une étude en imagerie fonctionnelle de repos dans le but d'étudier le lien avec le réseau par défaut.

**Références :** Pour cette étude, qui n'a pas été soumise pour publication, le lecteur est renvoyé aux références générales du manuscrit.

**Matériel supplémentaire :**



**Figure supp. : Régions d'atrophie chez les patients :** régions dont concentration de SG est significativement inférieure chez les patients MA par rapport aux sujets contrôles avec un seuil de  $p < 0,001$ , non corrigé, en incluant l'âge comme covariable nuisible.

**MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE ET SELF  
DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER :  
Discussion générale & Conclusions**



## Discussion générale & Conclusions

Notre travail sur le Self et la Mab dans la MA revêt un intérêt théorique important dans la mesure où il permet de décrire les liens qui existent entre les différentes composantes du Self, en s'appuyant sur le modèle récent de Prebble et al. (2013). Du point des Neurosciences cognitives, nous avons pu analyser les corrélats anatomiques des différentes composantes du Self, notamment en s'intéressant aux aspects centraux de la Mab que sont la spécificité du souvenir, la sémantisation et les composantes temporelle et émotionnelle. Les différents résultats obtenus tout au long de ce travail nous permettent de proposer un schéma récapitulatif des substrats anatomiques du Self. D'un point de vue clinique, notre étude nous permet d'envisager de nouvelles pistes de prise en charge visant à renforcer le Self, fragilisé par les déficit cognitifs liés à la MA.

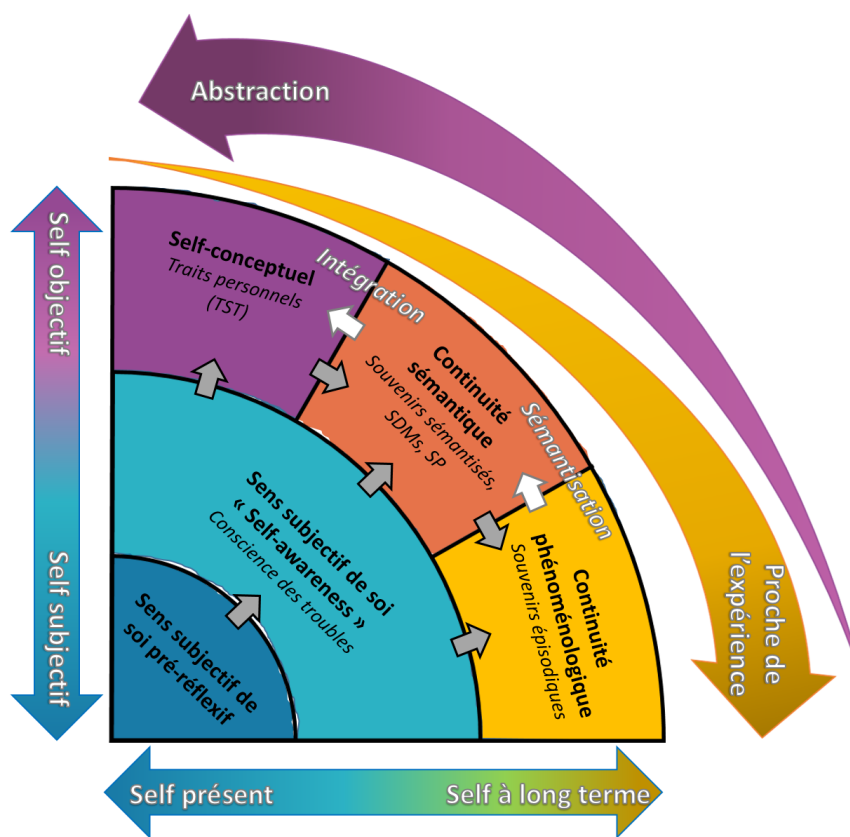
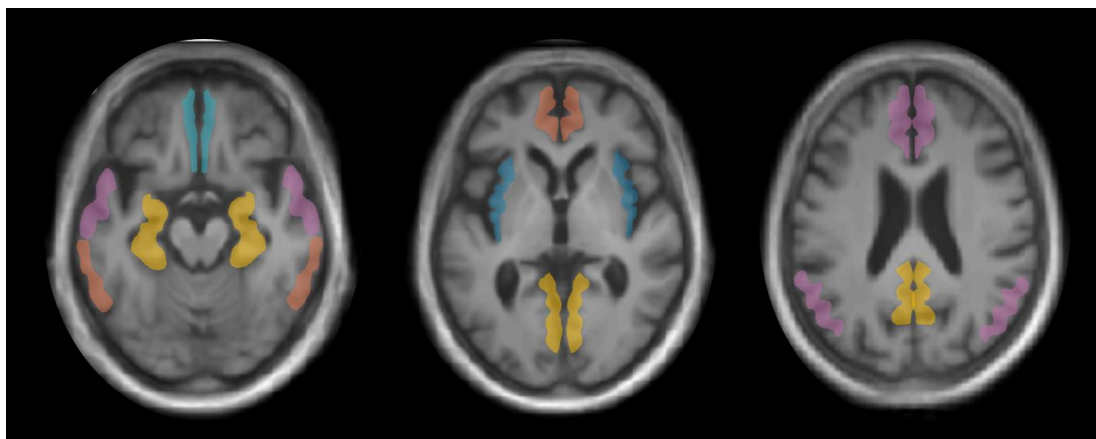


Figure 1 : Schéma récapitulatif du Self représentant ses différentes composantes du selon leur caractéristiques principales (objectif - subjectif sur l'axe vertical, présent – à long terme sur l'axe horizontal, abstrait – proche de l'expérience sur la courbure)

D'un point de vue théorique, nous avons pu montrer que le Self conceptuel entretenait d'étroites relations avec la Mab. Conformément à nos hypothèses basées sur le modèle de Prebble et al. (2013), le Self-conceptuel (SC) serait plus particulièrement lié à la composante sémantisée de la Mab, ce par le biais des processus de sémantisation et d'intégration des souvenirs (études II.2. et II.3.). Les



souvenirs sémantisés, par nature plus synthétique que les souvenirs épisodiques, sont en effet plus à même de véhiculer un message abstrait propre à former et à actualiser le SC (Conway et al., 2005 ; Pasupathi et al., 2007). De plus, nos résultats confortent l'hypothèse selon laquelle le sens subjectif de soi (« Self-awareness »), évalué par la conscience des troubles chez les patients, est un prérequis à toutes les autres composantes du Self (Prebble et al., 2013), comme le suggérait le cas particulier de Henry. Pour rendre compte de ces interactions et des principales dimensions du Self nous proposons un schéma du Self (Figure 17) inspiré des modèles de Conway (2009) et de Prebble et al. (2013), sous la forme d'un quartier formé de trois niveaux. La pointe correspond au sens subjectif de soi décliné sur les deux niveaux de complexité : le premier niveau représente le sens subjectif de soi pré-reflexif (Prebble et al., 2013) ou « minimal Self » (Gallagher, 2000) ou encore « core-Self » (Damasio, 2002) ; le deuxième niveau représente le sens subjectif de soi au sens anglo-saxon de « Self-awareness ». Le troisième niveau correspond au système de mémoire du Self de Conway (2009) divisé en trois composantes caractérisées par un degré d'abstraction croissant en suivant la courbure vers le haut et la gauche : la composante épisodique de la Mab, la composante sémantique de la Mab et SC. A la jonction de ces composantes se situent les phénomènes de sémantisation et d'intégration. Cette courbure représente, en outre, le continuum entre mémoire sémantique et épisodique au sein du système de mémoire du Self. L'axe vertical correspond à la dichotomie subjectif – objectif proposé par W. James et l'axe horizontal à la séparation Self au moment présent – Self à long terme. Concernant les aspects théoriques, l'étude II.4. nous a amené à nous interroger sur le concept d'émotion. Les émotions, centrales dans la Mab se situeraient dans les aspects phénoménologiques, du côté du Self subjectif. En revanche, elles ne nous semblent pas pouvoir être assimilés aux autres détails épisodiques des souvenirs (B. Levine & Pizarro, 2004) dans la mesure où une trace mnésique émotionnelle peut être conservée malgré la perte des détails épisodiques (Tranel & Damasio, 1993). Bien que les résultats proposés dans la partie II ne fassent pas - ou peu - mention de la composante affective des souvenirs, les aspects émotionnels des souvenirs ont néanmoins été recueillis de façon détaillée. Ceci nous permettra dans un travail à venir de tester plus précisément l'influence des émotions sur le niveau de détail, les processus de sémantisation et d'intégration, et ce, conjointement avec l'influence de l'importance personnelle.



*Figure 2 : Schéma récapitulatif des régions corticales impliqués dans les différentes composantes du Self, selon une organisation « modulaire ». Le sens subjectif de soi est représenté en bleu (niveau pré-réflexif en bleu foncé et niveau réflexif en bleu clair) et le SC en violet. La composante sémantique de la Mab se compose du module violet et orange. La Mab épisodique se compose des module violet, orange et jaune, ce dernier représentant les détails perceptifs, le contexte temporo-spatial et émotionnel qui lui sont spécifiques.*

Concernant les substrats anatomiques du système de mémoire du Self, nous proposons un schéma récapitulatif (Figure 18). Ce schéma représente une organisation « modulaire » : les différents modules s'additionnent pour composer les substrats anatomiques des différentes composantes du Self, en fonction du niveau de complexité des représentations. Le sens subjectif de soi, qui constitue un prérequis à toutes les autres composantes, est représenté par le module bleu. Le module bleu foncé correspond au sens subjectif de soi pré-réflexif, le module bleu clair au sens subjectif de soi réflexif (« Self-awareness »). Ces modules sont d'autant plus présents en tant que substrat anatomique d'une composante du Self donnée, que celle-ci est subjective, phénoménologique, ou encore « proche de l'expérience » (Mab épisodique > Mab sémantisée > SP > SC). A l'opposé, le SC est représenté par le module violet et correspond au degré d'abstraction le plus élevé. Ce module sera d'autant plus présent en tant que substrat anatomique d'une composante du Self donnée, que celle-ci est abstraite et éloignée de l'expérience (SC > SP > Mab sémantisée > Mab épisodique). Cette hiérarchie dépendant du degré d'abstraction ou de la subjectivité, correspond au continuum épisodique – sémantique présent au sein système de mémoire du Self. Ainsi, les substrats anatomiques de la Mab épisodiques sont les plus complexes puisqu'ils englobent ceux des composantes plus abstraites (SC et composante sémantique de la Mab) et du sens subjectif de soi. A ces régions viennent s'ajouter le module jaune spécifique à la Mab épisodique, constitué des régions postérieures de la ligne corticale médiane (cortex cingulaire postérieur, rétrosplénial et précuneus) et les régions temporales internes (Conway, 2001 ; Martinelli et al., 2013). Ce module jaune correspond aux aspects phénoménologiques, directement liés à l'expérience, aux détails perceptifs, aux aspects émotionnels et au contexte temporo-spatial. Le rôle de l'hippocampe y est central dans la mesure où il servirait d'index vers les différentes pièces du

souvenir et pourrait supporter directement le contexte temporo-spatial des souvenirs. Les résultats des études de la partie I. confirment que les souvenirs épisodiques dépendent des hippocampes quelle que soit leur ancienneté (étude I.1. ; Philippi et al., 2012). De plus, nos résultats suggèrent que la chronologie des souvenirs est codée au niveau de l'hippocampe gauche (étude I.3.), ce qui méritera d'être confirmé par une méthode quantitative comparant les différentes sous-régions hippocampiques antéro-postérieures. À côté des hippocampes, nous avons également montré que l'amygdale droite a un rôle dans la récupération de souvenirs émotionnels (étude I.4. ; Philippi, Botzung, et al., 2015). La Mab sémantisée est proche de la Mab épisodique dans les études chez les sujets sains (Svoboda et al., 2006), avec cependant une moindre implication hippocampique et une plus grande implication du cortex temporal latéral (Maguire & Mummery, 1999 ; Addis, McIntosh, et al., 2004), comme nous l'avons mis en évidence chez les patients atteints de MA dans l'étude I.3. (Philippi, Rousseau, et al., 2015). La mémoire sémantique personnelle et le SC impliquent le cPFm et les cortex temporo-pariétaux latéraux avec une latéralisation préférentielle à gauche. Les régions de la ligne corticale médiane sont centrales dans les tâches de référence à soi (Northoff et al., 2006). La portion dorso-médiane du cPFm semble préférentiellement associée aux aspects les plus abstraits et cognitifs (Northoff & Bermpohl, 2004 ; D'Argembeau et al., 2007). La portion ventrale du cPFm, plus ancrée dans l'expérience phénoménologique et directement connectée aux réseaux émotionnels, apparaît comme une région clé pour supporter le sens subjectif de soi (Northoff & Bermpohl, 2004 ; D'Argembeau et al., 2013). Le cas d'Henry semble aller dans le sens de cette suggestion : par rapport au stade d'avancée de sa maladie, la conscience qu'il avait de ses troubles était étonnamment altérée, de même que le degré d'atrophie observé au niveau du cPFm et de l'insula (étude II.1. ; Philippi et al., soumis). Nous avons pu confirmer dans l'étude de groupe que cette composante, inhérente à toutes les autres composantes du Self, était directement associée au cPFm. Quant à l'insula, elle est plus probablement associée à des aspects plus élémentaires relevant du Self pré-réflexif (Damasio, 2002). Le cPFm, tout comme la majorité des régions décrites à l'exception de l'insula, est l'une des régions clé du réseau par défaut (Buckner et al., 2008), ce dernier étant précocement altéré dans la MA (Weiler et al., 2016). Il sera donc particulièrement intéressant de compléter l'étude volumétrique par une étude de l'activité de repos et de connectivité fonctionnelle chez ces patients aux stades débutants de MA.

D'un point de vue clinique, l'évolution du Self au cours de la MA dans sa forme typique peut être représentée par une dégradation progressive évoluant à partir du quartier représentant le Self par sa composante épisodique (Figure 19.A.). Le cas de Henri (Figure 19.B.) pourrait refléter le collapsus du système de mémoire du Self (troisième niveau du schéma), secondaire à la détérioration du sens subjectif de soi (« Self-awareness »). Le même type de pattern pourrait être observé dans une

dégénérescence lobaire fronto-temporale de forme comportementale qui se caractérise par une perte d'« insight » (Neary et al., 1998 ; Rascovsky et al., 2011) et par un déficit de Mab (Nestor et al., 2002 ; Piolino et al., 2003). On pourrait faire l'hypothèse que la démence sémantique (Figure 19.C.) serait caractérisée par un déficit de mémoire du Self lié à la détérioration des composantes abstraites servant de trame aux souvenirs épisodiques (Greenberg & Verfaelli, 2010 ; Irish & Piguet, 2013). L'étude des composantes du Self dans cette pathologie serait particulièrement utile en complément de l'étude dans la MA pour montrer le caractère réciproque des interactions. Enfin, on pourrait également postuler que les patients atteints de maladie à corps de Lewy (MCL), qui se caractérise par une atteinte insulaire précoce (Blanc et al., 2016 ; Blanc et al., 2015), pourraient présenter une atteinte globale du Self liée à la détérioration du sens subjectif de soi au niveau pré-réflexif (Figure 19.D.). Dans une étude préliminaire portant sur le SC au moyen du TST chez des patients atteints de MCL, nous avons d'ailleurs observé que leurs performances étaient inférieures à celles des patients atteints de MA, et ce, dès le stade prodromal de la maladie (étude en cours).

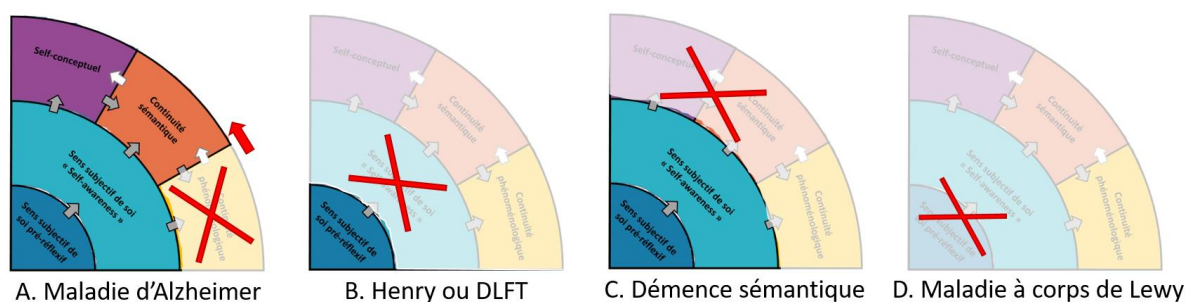


Figure 3 : Evolution schématique du Self dans le cas de la maladie d'Alzheimer (A), dans le cas de Henry ou hypothétiquement de la dégénérescence lobaire fronto-temporale (B), de la démence sémantique (C) et de la maladie à corps de Lewy (D)

Finalement, notre étude ouvre des pistes de potentielle remédiation visant à renforcer le Self. Nous avons souligné l'importance des émotions et du phénomène de sémantisation dans la conservation des souvenirs personnels chez ces patients, typiquement présents dans les SDMs. Ces souvenirs, qui jouent un rôle de charnière entre Mab et Self, pourraient par exemple être renforcés et leur intégration favorisée au cours de séances de reminiscence. Ces souvenirs, et possiblement les histoires de vie (Prebble et al., 2013), sont susceptibles de véhiculer l'impression de continuité ressentie par les patients. Nous n'avons pas réussi à le démontrer avec l'échelle globale d'évaluation de changement par le patient, probablement biaisée par l'anosognosie et par des mécanismes de protection psychologiques à l'œuvre. Cependant, nous aurions idéalement dû demander aux participants « dans quelle mesure ils sont restés les mêmes ». En lien avec le réseau par défaut, il serait également

intéressant d'évaluer dans quelle mesure la pratique d'une activité telle que la méditation, qui favorise l'activation de ce réseau (Simon & Engstrom, 2015), pourrait éventuellement ralentir l'installation des troubles chez les patients à des stades précoces de MA (Wells et al., 2013). Du point de vue des proches, l'anosognosie est directement liée à l'impression de changement et reconnue comme un facteur majorant leur charge aux côtés des patients (Kelleher et al., 2016). Réduire l'anosognosie des patients pourrait améliorer la qualité de vie des aidants, en supposant que l'on puisse influencer le sens subjectif de soi par le biais du SC. Il n'est cependant pas évident que la conscience des troubles, dans le vécu subjectif du patient, puisse être améliorée en renforçant le SC lié à la maladie et aux déficits (e.g. « je suis atteint d'une MA », « j'ai des problèmes de mémoire »). Il serait également intéressant d'évaluer le lien entre les différentes composantes du Self et l'apathie, qui est associée à l'atteinte du complexe cortex cingulaire antérieur / cPFm (Theleritis et al., 2014) et qui nous semble typiquement refléter la détérioration du sens subjectif de soi, y compris à un niveau pré-réflexif (e.g. initiation de l'action).

Pour conclure, nous souhaitons prendre de la distance par rapport à deux écueils inhérents à notre approche quantitative et corrélationnelle. Tout d'abord, quand le Self est abordé en termes de composantes distinctes comme nous l'avons fait, il faut souligner qu'il est plus volontiers envisagé du point de vue d'une perte. En revanche, quand le Self est vu de façon unitaire comme dans une approche phénoménologique (Caddel & Clare, 2011), on trouve alors généralement les stigmates d'une relative préservation du Self chez ces patients. C'est particulièrement le cas lorsque l'on considère que ces patients composent activement entre le maintien d'une continuité avec le Self prémorbide et l'intégration des changements liés à la maladie. C'est aussi le cas lors des réactions psychologiques de type déni, soulignés par Clare (2003) comme étant des mécanismes susceptibles de protéger le Self menacé par les déficits liés à la maladie. D'autre part, dans la recherche d'un substrat anatomique commun aux différentes composantes du Self qui pourrait supporter le sens subjectif de soi, nous espérons ne pas avoir donné à notre lecteur l'impression d'une vision localisationniste. En effet, loin de penser que le Self pourrait être représenté par un homonculus présent au sein du cPFm, il nous paraît évident qu'une fonction aussi complexe ne puisse s'intégrer qu'au sein d'un fonctionnement en réseau. C'est précisément dans la perspective de la connectivité fonctionnelle et anatomique que se poursuivra notre travail.

## Références

- Andrews-Hanna, J.R., Reidler, J.S., Huang, C., Buckner, R.L., (2010). Evidence for the default network's role in spontaneous cognition. *J. Neurophysiol.* 104 (1), 322–335.
- Abrisqueta-Gomez, J., Bueno, O. F., Oliveira, M. G., & Bertolucci, P. H. (2002). Recognition memory for emotional pictures in Alzheimer's patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 105(1), 51-54.
- Addis, D. R., McIntosh, A. R., Moscovitch, M., Crawley, A. P., & McAndrews, M. P. (2004). Characterizing spatial and temporal features of autobiographical memory retrieval networks: a partial least squares approach. *Neuroimage*, 23(4), 1460-1471.
- Addis, D. R., Moscovitch, M., Crawley, A. P., & McAndrews, M. P. (2004). Recollective qualities modulate hippocampal activation during autobiographical memory retrieval. *Hippocampus*, 14(6), 752-762.
- Addis DR, Wong AT, Schacter, DL. (2007) Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia*. Apr 8;45(7):1363-77. Epub 2006 Nov 28.
- Addis, D. R., Sacchetti, D. C., Ally, B. A., Budson, A. E., & Schacter, D. L. (2009). Episodic simulation of future events is impaired in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 47(12), 2660-2671.
- Addis, D. R., & Tippett, L. J. (2004). Memory of myself: autobiographical memory and identity in Alzheimer's disease. *Memory*, 12(1), 56-74.
- Addis, D. R., Wong, A. T., & Schacter, D. L. (2008). Age-related changes in the episodic simulation of future events. *Psychological science*, 19(1), 33-41
- Adolphs, R., Cahill, L., Schul, R., & Babinsky, R. (1997). Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learning and Memory*, 4(3), 291-300.
- Ahern, G. L., Schomer, D. L., Kleefield, J., Blume, H., Cosgrove, G. R., Weintraub, S., & Mesulam, M. M. (1991). Right hemisphere advantage for evaluating emotional facial expressions. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 27(2), 193-202.
- 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 Dement*, 7(3), 270-279.
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg. Z. Psychiatr.*, 64, 146-148.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Peres, K., Barberger-Gateau, P., . . . Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, 64(5), 492-498.
- Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Watkins, G.L., et al.,1995. Remembering the past: two facets of episodic memory explored withpositron emission tomography. *Am. J. Psychiatry* 152 (11), 1576–1585.
- Bacskai, B. J., Frosch, M. P., Freeman, S. H., Raymond, S. B., Augustinack, J. C., Johnson, K. A., . . . Growdon, J. H. (2007). Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol*, 64(3), 431-434.
- Baddeley, A., & Wilson, B. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 7(2), 212-230.
- 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.
- Barkhof, F., Polvikoski, T. M., van Straaten, E. C., Kalaria, R. N., Sulkava, R., Aronen, H. J., . . . Erkinjuntti, T. (2007). The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology*, 69(15), 1521-1527.

- Barnabe, A., Whitehead, V., Pilon, R., Arsenault-Lapierre, G., & Chertkow, H. (2012). Autobiographical memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparison between the Levine and Kopelman interview methodologies. *Hippocampus*, *22*(9), 1809-1825.
- Barsalou, L. W. (1988). The content and organisation of autobiographical memories. In U. N. a. E. Winograd (Ed.), *emembering reconsidered: Ecological and traditional approaches to the study of memory* (pp. 193–243). New York: Cambridge University Press.
- Bastin, C., Feyers, D., Jedidi, H., Bahri, M. A., Degueldre, C., Lemaire, C., . . . Salmon, E. (2013). Episodic autobiographical memory in amnesic mild cognitive impairment: what are the neural correlates? *Human Brain Mapping*, *34*(8), 1811-1825.
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., . . . Dominantly Inherited Alzheimer, N. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, *367*(9), 795-804.
- Baumeister, R. F. (1999). *The Self in social Psychology*. London: Psychology Press.
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*, *11*(6), 718-726.
- Bayley, P. J., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2003). Successful recollection of remote autobiographical memories by amnesic patients with medial temporal lobe lesions. *Neuron*, *38*(1), 135-144.
- Beard, R. L. (2004). In their voices: Identity preservation and experiences of Alzheimer's disease. *Journal of Aging Studies*, *18*, 415–428.
- Bechara, A., (2001) Neurobiology of decision-making: risk and reward. Development and neurophysiology of mentalizing. *Semin Clin Neuropsychiatry*, *6*(3):205-16.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, *10*(3), 295-307.
- Benjamin, M. J., Cifelli, A., Garrard, P., Caine, D., & Jones, F. W. (2015). The role of working memory and verbal fluency in autobiographical memory in early Alzheimer's disease and matched controls. *Neuropsychologia*, *78*, 115-121.
- Benoit, R.G., Gilbert, S.J., Volle, E., Burgess, P.W. (2010). When I think about me and simulate you: medial rostral prefrontal cortex and self-referential processes. *Neuroimage* *50*, 1340–1349.
- Berntsen, D., & Rubin, D. C. (2002). Emotionally charged autobiographical memories across the life span: the recall of happy, sad, traumatic, and involuntary memories. *Psychology and Aging*, *17*(4), 636-652.
- Binder, J. R., & Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends in cognitive sciences*, *15*(11), 527-536.
- Biringer, F., & Anderson, J. R. (1992). Self-recognition in Alzheimer's disease: a mirror and video study. *Journal of Gerontology*, *47*(6), 385-388.
- Blagov, P. S., & Singer, J. A. (2004). Four dimensions of self-defining memories (specificity, meaning, content, and affect) and their relationships to self-restraint, distress, and repressive defensiveness. *Journal of Personality*, *72*(3), 481-511.
- Blanc, F., Colloby, S. J., Cretin, B., de Sousa, P. L., Demuyneck, C., O'Brien, J. T., . . . Taylor, J. P. (2016). Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, *8*, 31.
- Blanc, F., Colloby, S. J., Philippi, N., de Petigny, X., Jung, B., Demuyneck, C., . . . Taylor, J. P. (2015). Cortical Thickness in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Comparison of Prodromal and Dementia Stages. *PLoS ONE*, *10*(6), e0127396.
- Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, *2*(10), 605-613.
- Bluck, S., Alea, N., Habermas, T., & Rubin, D. C. (2005). A tale of three functions: the self-reported uses of autobiographical memory. *Social Cognition*, *23*(1), 91-117.

- Bluck, S., & Habermas, T. (2001). Extending the study of autobiographical memory: Thinking back about life across the life span. *Review of General Psychology, 5*(2), 135-147.
- Boller, F., El Massioui, F., Devouche, E., Traykov, L., Pomati, S., & Starkstein, S. E. (2002). Processing emotional information in Alzheimer's disease: effects on memory performance and neurophysiological correlates. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 14*(2), 104-112.
- Bonnici, H. M., Chadwick, M. J., Lutti, A., Hassabis, D., Weiskopf, N., & Maguire, E. A. (2012). Detecting representations of recent and remote autobiographical memories in vmPFC and hippocampus. *Journal of Neuroscience, 32*(47), 16982-16991.
- Bonnici, H. M., Chadwick, M. J., & Maguire, E. A. (2013). Representations of recent and remote autobiographical memories in hippocampal subfields. *Hippocampus, 23*(10), 849-854.
- Borrini, G., Dall'Ora, P., Della Sala, S., Marinelli, L., & Spinnler, H. (1989). Autobiographical memory. Sensitivity to age and education of a standardized enquiry. *Psychological Medicine, 19*(1), 215-224.
- Botzung, A., Denkova, E., Ciuciu, P., Scheiber, C., & Manning, L. (2008). The neural bases of the constructive nature of autobiographical memories studied with a self-paced fMRI design. *Memory, 16*(4), 351-363.
- Botzung, A., Rubin, D. C., Miles, A., Cabeza, R., & Labar, K. S. (2010). Mental hoop diaries: emotional memories of a college basketball game in rival fans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 30*(6), 2130-2137.
- Bourgeat, P., Chetelat, G., Villemagne, V. L., Fripp, J., Raniga, P., Pike, K., . . . Group, A. R. (2010). Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia. *Neurology, 74*(2), 121-127.
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol, 112*(4), 389-404.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol, 82*(4), 239-259.
- Brown, R., & Kulik, J. (1977). Flashbulb memories. *Cognition, 5*, 73-99.
- Buchanan, T. W. (2007). Retrieval of emotional memories. *Psychological Bulletin, 133*(5), 761-779.
- Buchanan, T. W., Tranel, D., & Adolphs, R. (2005). Emotional autobiographical memories in amnesic patients with medial temporal lobe damage. *Journal of Neuroscience, 25*(12), 3151-3160.
- Buchanan, T. W., Tranel, D., & Adolphs, R. (2006). Memories for emotional autobiographical events following unilateral damage to medial temporal lobe. *Brain, 129*(1), 115-127.
- Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Shannon, B.J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A.F., et al., (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J. Neurosci., 25*(34), 7709-7717.
- Buckner, R.L., Carroll, D.C. (2007) Self-projection and the brain. *Trends Cogn Sci., 11*(2):49-57.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci., 1124*, 1-38.
- Buerger, K., Ewers, M., Pirttila, T., Zinkowski, R., Alafuzoff, I., Teipel, S. J., . . . Hampel, H. (2006). CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain, 129*(11), 3035-3041.
- Cabeza, R., Prince, S. E., Daselaar, S. M., Greenberg, D. L., Budde, M., Dolcos, F., . . . Rubin, D. C. (2004). Brain activity during episodic retrieval of autobiographical and laboratory events: an fMRI study using a novel photo paradigm. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16*(9), 1583-1594.
- Cabeza, R., & St Jacques, P. (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends in cognitive sciences, 11*(5), 219-227.
- Caddell, L. S., & Clare, L. (2010). The impact of dementia on self and identity: a systematic review. *Clinical Psychology Review, 30*(1), 113-126.



- Caddell, L. S., & Clare, L. (2011). I'm still the same person: The impact of early-stage dementia on identity. *Dementia*, 2011(10), 379-398.
- Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D., . . . McGaugh, J. L. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(15), 8016-8021.
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1995). A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Consciousness and Cognition*, 4(4), 410-421.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J. D., & Cahill, L. (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *Journal of Neuroscience*, 20(19), RC99.
- Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol*, 3, 73.
- Cermak, L. S. (1984). The episodic-semantic distinction in amnesia. In L. S. a. N. Butters (Ed.), *Neuropsychology of memory*. (Vol. 55-62). New York: Guilford Press.
- Cermak, L. S., & O'Connor, M. (1983). The anterograde and retrograde retrieval ability of a patient with amnesia due to encephalitis. *Neuropsychologia*, 21(3), 213-234.
- Chainay, H., Sava, A., Michael, G. A., Landre, L., Versace, R., & Krolak-Salmon, P. (2014). Impaired emotional memory enhancement on recognition of pictorial stimuli in Alzheimer's disease: no influence of the nature of encoding. *Cortex*, 50, 32-44.
- Chan, D., Janssen, J. C., Whitwell, J. L., Watt, H. C., Jenkins, R., Frost, C., . . . Fox, N. C. (2003). Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease: longitudinal MRI study. *Lancet*, 362(9390), 1121-1122.
- Chetelat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J. C. (2003). Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, 60(8), 1374-1377.
- Chetelat, G., Desgranges, B., Landeau, B., Mezenge, F., Poline, J. B., de la Sayette, V., . . . Baron, J. C. (2008). Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(1), 60-71.
- Chetelat, G., Landeau, B., Eustache, F., Mezenge, F., Viader, F., de la Sayette, V., . . . Baron, J. C. (2005). Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage*, 27(4), 934-946.
- Chetelat, G., Villemagne, V. L., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., Ames, D., . . . Lifestyle Research, G. (2010). Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 67(3), 317-324.
- Chetelat, G., Villemagne, V. L., Pike, K. E., Ellis, K. A., Bourgeat, P., Jones, G., . . . Lifestyle Study of ageing Research, G. (2011). Independent contribution of temporal beta-amyloid deposition to memory decline in the pre-dementia phase of Alzheimer's disease. *Brain*, 134(3), 798-807.
- Cipolotti, L., Shallice, T., Chan, D., Fox, N., Scahill, R., Harrison, G., . . . Rudge, P. (2001). Long-term retrograde amnesia...the crucial role of the hippocampus. *Neuropsychologia*, 39(2), 151-172.
- Chua TC, Wen W, Slavin MJ, Sachdev PS. (2008) Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review. *Curr Opin Neurol*, 21, 83-92.
- Clare, L. (2003). Managing threats to self: awareness in early stage Alzheimer's disease. *Social Science and Medicine*, 57(6), 1017-1029.
- Clare, L., Nelis, S. M., Martyr, A., Roberts, J., Whitaker, C. J., Markova, I. S., . . . Morris, R. G. (2012). The influence of psychological, social and contextual factors on the expression and measurement of awareness in early-stage dementia: testing a biopsychosocial model. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(2), 167-177.
- Cohen-Mansfield, J., Parpura-Gill, A., & Golander, H. (2006). Salience of self-identity roles in persons with dementia: differences in perceptions among elderly persons, family members and caregivers. *Social Science and Medicine*, 62(3), 745-757.

- Comblain, C., D'Argembeau, A., & Van der Linden, M. (2005). Phenomenal characteristics of autobiographical memories for emotional and neutral events in older and younger adults. *Experimental Aging Research, 31*(2), 173-189.
- Conway, M. A. (2005). Memory and the self. *Journal of Memory and Language, 53*(4), 594-628.
- Conway, M. A. (2009). Episodic memories. *Neuropsychologia, 47*(11), 2305-2313.
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review, 107*(2), 261-288.
- Conway, M. A., Pleydell-Pearce, C. W., Whitecross, S. E., & Sharpe, H. (2003). Neurophysiological correlates of memory for experienced and imagined events. *Neuropsychologia, 41*(3), 334-340.
- Conway, M. A., Singer, J. A., & Tagini, A. (2004). The Self and Autobiographical Memory: Correspondence and Coherence. *Social Cognition, 22*(5), 491-529.
- Conway, M. A., Turk, D. J., Miller, S. L., Logan, J., Nebes, R. D., Meltzer, C. C., & Becker, J. T. (1999). A positron emission tomography (PET) study of autobiographical memory retrieval. *Memory, 7*(5-6), 679-702.
- Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? *Nature reviews. Neuroscience, 3*(2), 153-160.
- Craig AD (2002): How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci 3*:655–666.
- Craik FIM, Moroz TM, Moscovitch M, Stuss DT, Winocur G, Tulving E, Kapur S (1999). In search of the self: A positron emission tomography study. *Psychol Sci 10*:26–34.
- Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., Abisambra, J. F., Abner, E. L., Alafuzoff, I., . . . Nelson, P. T. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol, 128*(6), 755-766.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience, 7*(2), 189-195.
- Crovitz, H. F., & Schiffman, H. (1974). Frequency of episodic memories as a function of their age. *Bulletin of the Psychonomic Society, 4*, 517-518.
- Cummings, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology, 48*(5 Suppl 6), S10-16.
- D'Argembeau, A., C., C., & Van Der Linden, M. (2003). Phenomenal characteristics of autobiographical memories for positive, negative, and neutral events. *Applied cognitive psychology, 17*, 281-294.
- D'Argembeau, A., Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Del Fiore, G., Degueldre, C., . . . Salmon, E. (2005). Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage, 25*(2), 616-624.
- D'Argembeau A, Ruby P, Collette F, Degueldre C, Baiteau E, Luxen A, Maquet P, Salmon E (2007): Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective taking. *J Cogn Neurosci 19*:935–944.
- D'Argembeau, A., Feyers, D., Majerus, S., Collette, F., Van der Linden, M., Maquet, P., & Salmon, E. (2008). Self-reflection across time: cortical midline structures differentiate between present and past selves. *Soc Cogn Affect Neurosci, 3*(3), 244-252.
- D'Argembeau, A., Jedidi, H., Baiteau, E., Bahri, M., Phillips, C., & Salmon, E. (2012). Valuing one's self: medial prefrontal involvement in epistemic and emotive investments in self-views. *Cerebral Cortex, 22*(3), 659-667.
- D'Argembeau, A., Salmon, E. (2012). The neural basis of semantic and episodic forms of self-knowledge: insights from functional neuroimaging. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 739*, 276–290.
- D'Argembeau, A., Demblon, J. (2012). On the representational systems underlying prospection: evidence from the event-cueing paradigm. *Cognition, 125*(2):160-7.
- D'Argembeau, A. (2013). On the role of the ventromedial prefrontal cortex in self-processing: the valuation hypothesis. *Frontiers in human neuroscience, 7*, 372.

- Dalla Barba, G., Parlato, V., Iavarone, A., & Boller, F. (1995). Anosognosia, intrusions and 'frontal' functions in Alzheimer's disease and depression. *Neuropsychologia*, 33(2), 247-259.
- Damasio, A. R. (1998). Investigating the biology of consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 353(1377), 1879-1882.
- Damasio, A. R. (2002). *Le sentiment même de soi: Corps, Emotions, Conscience*. Paris: Odile Jacob.
- Damasio, A. R. (2003). Feelings of emotion and the self. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1001, 253-261.
- Daselaar, S. M., Rice, H. J., Greenberg, D. L., Cabeza, R., LaBar, K. S., & Rubin, D. C. (2008). The spatiotemporal dynamics of autobiographical memory: neural correlates of recall, emotional intensity, and reliving. *Cerebral Cortex*, 18(1), 217-229.
- Davidson, P. S., Cooper, L., & Taler, V. (2016). Remembering a visit to the psychology lab: Implications of Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychologia*, 90, 243-250.
- de Jager, C. A., Honey, T. E., Birks, J., & Wilcock, G. K. (2010). Retrospective evaluation of revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease using a cohort with post-mortem diagnosis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25(10), 988-997.
- De Renzi, E., Liotti, M., & Nichelli, P. (1987). Semantic amnesia with preservation of autobiographic memory. A case report. *Cortex*, 23(4), 575-597.
- de Souza, L. C., Chupin, M., Lamari, F., Jardel, C., Leclercq, D., Colliot, O., . . . Sarazin, M. (2012). CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 33(7), 1253-1257.
- Delaere, P., Duyckaerts, C., He, Y., Piette, F., & Hauw, J. J. (1991). Subtypes and differential laminar distributions of beta A4 deposits in Alzheimer's disease: relationship with the intellectual status of 26 cases. *Acta Neuropathol*, 81(3), 328-335.
- Deloche G, Hannequin D. (1997) Test de dénomination orale d'images : DO 80. Paris: Les 15 Editions du Centre de psychologie appliquée.
- Demaree, H. A., Everhart, D. E., Youngstrom, E. A., & Harrison, D. W. (2005). Brain lateralization of emotional processing: historical roots and a future incorporating "dominance". *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, 4(1), 3-20.
- Denkova, E., Botzung, A., Scheiber, C., & Manning, L. (2006a). Implicit emotion during recollection of past events: a nonverbal fMRI study. *Brain Research*, 1078(1), 143-150.
- Denkova, E., Botzung, A., Scheiber, C., & Manning, L. (2006b). Material-independent cerebral network of re-experiencing personal events: evidence from two parallel fMRI experiments. *Neuroscience Letters*, 407(1), 32-36.
- Denny, B.T., Kober, H., Wager, T.D., Ochsner, K.N., (2012). A meta-analysis of functional neuroimaging studies of self- and other judgments reveals a spatial gradient for mentalizing in medial prefrontal cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 24 (8),1742–1752.
- Dolan, R. J., Lane, R., Chua, P., & Fletcher, P. (2000). Dissociable temporal lobe activations during emotional episodic memory retrieval. *Neuroimage*, 11(3), 203-209.
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron*, 42(5), 855-863.
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2005). Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(7), 2626-2631.
- Donix M, Petrowski K, Jurjanz L, Huebner T, Herold U, Baeumlner D, Amanatidis EC, Poettrich K, Smolka MN, Holthoff VA (2010): Age and the neural network of personal familiarity. *PLoS One* 5:e15790.
- Donix, M., Brons, C., Jurjanz, L., Poettrich, K., Winiecki, P., & Holthoff, V. A. (2009). Overgenerality of autobiographical memory in people with amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(1), 22-27.

- Dorrego, M. F., Sabe, L., Garcia Cuerva, A., Kuzis, G., Tiberti, C., Boller, F., & Starkstein, S. E. (1999). Remote memory in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *11*(4), 490-497.
- Dritschel, B. H., Williams, J. M. G., Baddeley, A. D., & Nimmo-Smith, I. (1992). Autobiographical fluency: A method for the study of personal memory. *Memory and Cognition*, *20*, 133-140.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., . . . Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*, *9*(11), 1118-1127.
- 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. *Lancet neurology*, *6*(8), 734-746.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., . . . Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*, *13*(6), 614-629.
- Duval, C., Desgranges, B., de La Sayette, V., Belliard, S., Eustache, F., & Piolino, P. (2012). What happens to personal identity when semantic knowledge degrades? A study of the self and autobiographical memory in semantic dementia. *Neuropsychologia*, *50*(2), 254-265.
- Duyckaerts, C., Colle, M. A., Delatour, B., & Hauw, J. J. (1999). [Alzheimer's disease: lesions and their progression]. *Rev Neurol (Paris)*, *155 Suppl 4*, S17-27.
- Ehrsson, H.H., Spence, C., et al., (2004). That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science* *305* (5685), 875–877.
- Eichenbaum, H. (2014). Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nature reviews Neuroscience*, *15*(11), 732-744.
- Ekstrom, A. D., Copara, M. S., Isham, E. A., Wang, W. C., & Yonelinas, A. P. (2011). Dissociable networks involved in spatial and temporal order source retrieval. *Neuroimage*, *56*(3), 1803-1813.
- Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L., & Fried, I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, *425*(6954), 184-188.
- El Haj, M., Antoine, P., & Kapogiannis, D. (2015). Similarity between remembering the past and imagining the future in Alzheimer's disease: Implication of episodic memory. *Neuropsychologia*, *66*, 119-125.
- Engelborghs, S., De Vreese, K., Van de Castele, T., Vanderstichele, H., Van Everbroeck, B., Cras, P., . . . De Deyn, P. P. (2008). Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging*, *29*(8), 1143-1159.
- Epstein, R. A., Higgins, J. S., Jablonski, K., & Feiler, A. M. (2007). Visual scene processing in familiar and unfamiliar environments. *Journal of Neurophysiology*, *97*(5), 3670-3683.
- Eslinger, P. J. (1998). Autobiographical memory after temporal lobe lesions. *Neurocase*, *4*, 481-495.
- Eustache, F., Piolino, P., Giffard, B., Viader, F., De La Sayette, V., Baron, J. C., & Desgranges, B. (2004). 'In the course of time': a PET study of the cerebral substrates of autobiographical amnesia in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, *127*(7), 1549-1560.
- Fagan, A. M., Mintun, M. A., Mach, R. H., Lee, S. Y., Dence, C. S., Shah, A. R., . . . Holtzman, D. M. (2006). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol*, *59*(3), 512-519.
- Fagan, A. M., Roe, C. M., Xiong, C., Mintun, M. A., Morris, J. C., & Holtzman, D. M. (2007). Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol*, *64*(3), 343-349.
- Farrer, C., Frith, C.D., (2002). Experiencing oneself vs. another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *NeuroImage* *15* (3), 596– 603.
- Farrer, C., Franck, N., et al., (2003). Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *NeuroImage* *18* (2), 324–333.

- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., . . . van Duijn, C. M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, *278*(16), 1349-1356.
- Fazio, S., & Mitchell, D. B. (2009). Persistence of self in individuals with Alzheimer's disease. *Dementia*, *8*(1), 39-59.
- Fernandez, G., Weyerts, H., Schrader-Bolsche, M., Tendolkar, I., Smid, H. G., Tempelmann, C., . . . Heinze, H. J. (1998). Successful verbal encoding into episodic memory engages the posterior hippocampus: a parametrically analyzed functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *18*(5), 1841-1847.
- Fink, G. R., Markowitsch, H. J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J., & Heiss, W. D. (1996). Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *16*(13), 4275-4282.
- Fitts, W. H., & Warren, W. L. (1996). *Tennessee Self-Concept Scale (2nd edn.)*. Los Angeles, C. A.: Western Psychological Services.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198.
- Fontana, A., & Smith, R. W. (1989). Alzheimer's disease victims; The 'unbecoming' of self and the normalization of competence. *Sociological Perspectives*, *32*(1), 35-46.
- Ford, J. H., Addis, D. R., & Giovanello, K. S. (2011). Differential neural activity during search of specific and general autobiographical memories elicited by musical cues. *Neuropsychologia*, *49*(9), 2514-2526.
- 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. *Neurobiol Aging*, *29*(10), 1456-1465.
- Fossati, P., Hevenor, S.J., et al. (2004). Distributed self in episodic memory: neural correlates of successful retrieval of self-encoded positive and negative personality traits. *NeuroImage*, *22* (4), 1596-1604.
- Frith U, Frith CD. (2003) Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, *29*;358(1431):459-73.
- Frisoni, G. B., Bocchetta, M., Chetelat, G., Rabinovici, G. D., de Leon, M. J., Kaye, J., . . . Area, I. S. s. N. P. I. (2013). Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology*, *81*(5), 487-500.
- Fujii, T., Yamadori, A., Endo, K., Suzuki, K., & Fukatsu, R. (1999). Disproportionate retrograde amnesia in a patient with herpes simplex encephalitis. *Cortex*, *35*(5), 599-614.
- Jenkins AC, Macrae CN, Mitchell JP (2008): Repetition suppression of ventromedial prefrontal activity during judgments of self and others. *Proc Natl Acad Sci*, *105*:45-07.
- Johnson, M.K., Raye, C.L., Mitchell, K.J., Touryan, S.R., Greene, E. J., & Nolen-Hoeksema, S. (2006). Dissociating medial frontal and posterior cingulate activity during self-reflection. *Cogn.Affect.Neurosci*, *1*, 56-64.
- Gallagher, I. I. (2000). Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends in cognitive sciences*, *4*(1), 14-21.
- Gardiner, J. M., Ramponi, C., & Richardson-Klavehn, A. (1998). Experiences of remembering, knowing, and guessing. *Conscious Cogn*, *7*(1), 1-26.
- Gil, R., Arroyo-Anllo, E. M., Ingrand, P., Gil, M., Neau, J. P., Ornon, C., & Bonnaud, V. (2001). Self-consciousness and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *104*(5), 296-300.
- Gilboa, A. (2004). Autobiographical and episodic memory--one and the same? Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, *42*(10), 1336-1349.
- Gilboa, A., Ramirez, J., Kohler, S., Westmacott, R., Black, S. E., & Moscovitch, M. (2005). Retrieval of autobiographical memory in Alzheimer's disease: relation to volumes of medial temporal lobe and other structures. *Hippocampus*, *15*(4), 535-550.
- Gilboa, A., Winocur, G., Grady, C. L., Hevenor, S. J., & Moscovitch, M. (2004). Remembering our past: functional neuroanatomy of recollection of recent and very remote personal events. *Cerebral Cortex*, *14*(11), 1214-1225.

- Gillihan, S.J., Farah M.J., (2005) Is self special? A critical review of evidence from experimental psychology and cognitive neuroscience. *Psychol Bull*, 131(1):76-97.
- Gobbini, M.I., Leibenluft, E., Santiago, N., Haxby, J.V. (2004): Social and emotional attachment in the neural representation of faces. *Neuroimage*, 22:1628–1635.
- Gomez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J. H., Petersen, R. C., . . . Hyman, B. T. (1997). Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 41(1), 17-24.
- Goodman, L.A., Kruskal, W.H. (1954). Measures of association for cross classifications. *Journal of the American Statistical Association*, 49: 732-764, 1954.
- Goul, W.R., Brown M. (1970). Effects of age and intelligence on trail making test performance and validity. *Perceptual and motor skills*, 30(1):319-26.
- Graham, K. S., & Hodges, J. R. (1997). Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 11(1), 77-89.
- Graham, K. S., Lee, A. C., Brett, M., & Patterson, K. (2003). The neural basis of autobiographical and semantic memory: new evidence from three PET studies. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3(3), 234-254.
- Greenberg, D. L., Rice, H. J., Cooper, J. J., Cabeza, R., Rubin, D. C., & Labar, K. S. (2005). Co-activation of the amygdala, hippocampus and inferior frontal gyrus during autobiographical memory retrieval. *Neuropsychologia*, 43(5), 659-674.
- Greenberg, D. L., & Verfaellie, M. (2010). Interdependence of episodic and semantic memory: evidence from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(5), 748-753.
- Greene, J. D., & Hodges, J. R. (1996). The fractionation of remote memory. Evidence from a longitudinal study of dementia of Alzheimer type. *Brain*, 119 (1), 129-142.
- Greene, J. D., Hodges, J. R., & Baddeley, A. D. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 33(12), 1647-1670.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Boyett-Anderson, J. M., Eliez, S., Schatzberg, A. F., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Regional analysis of hippocampal activation during memory encoding and retrieval: fMRI study. *Hippocampus*, 13(1), 164-174.
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(13), 4637-4642.
- Grilli, M. D., & Verfaellie, M. (2014). Personal semantic memory: insights from neuropsychological research on amnesia. *Neuropsychologia*, 61, 56-64.
- Grilli, M. D., & Verfaellie, M. (2016). Experience-near but not experience-far autobiographical facts depend on the medial temporal lobe for retrieval: Evidence from amnesia. *Neuropsychologia*, 81, 180-185.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), 900-903.
- Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., Raichle, M.E. (2001) Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. Cortical midline structures and the self. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(7):4259-64. Epub 2001 Mar 20.
- Gusnard, D.A., Raichle, M.E., (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2 (10), 685–694.
- Gutchess, A.H., Kensinger, E.A., Schacter, D.L. (2007): Aging, self-referencing, and medial prefrontal cortex. *Soc Neurosci* 2:117–133.
- Haist, F., Bowden, J., & Mao, H. (2001). Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nature Neuroscience*, 4(11), 1139-1145
- Hamann, S. B., Monarch, E. S., & Goldstein, F. C. (2000). Memory enhancement for emotional stimuli is impaired in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 14(1), 82-92.

- Hannesdottir, K., & Morris, R. G. (2007). Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex*, *43*(7), 1020-1030.
- 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. *Lancet Neurol*, *5*(3), 228-234.
- Haque, S., & Conway, M. A. Sampling the process of autobiographical memory construction. . *European Journal of Cognitive Psychology*, *13*, 529-547.
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, *256*(5054), 184-185.
- Harrison, B. E., Therrien, B. A., & Giordani, B. J. (2005). Alzheimer's disease behaviors from past self-identities: an exploration of the memory and cognitive features. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, *20*(4), 248-254.
- Haslam, C., Jetten, J., Haslam, S. A., Pugliese, C., & Tonks, J. (2011). 'I remember therefore I am, and I am therefore I remember': exploring the contributions of episodic and semantic self-knowledge to strength of identity. *British Journal of Psychology*, *102*(2), 184-203.
- Heatherton TF, Wyland CL, Macrae CN, Demos KE, Denny BT, Kelley WM (2006): Medial prefrontal activity differentiates self from close others. *Social Cogn Affect Neurosci* *1*:18-25.
- Helman, J., German, T. P., & Klein, S. B. (2005). Impaired self-recognition from recent photographs in a case of late-stage Alzheimer's disease. *Social Cognition*, *23*, 116-121.
- Heuer, F., & Reisberg, D. (1990). Vivid memories of emotional events: the accuracy of remembered minutiae. *Memory and Cognition*, *18*(5), 496-506.
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, *115* (6), 1783-1806.
- Holland, A. C., Addis, D. R., & Kensinger, E. A. (2011). The neural correlates of specific versus general autobiographical memory construction and elaboration. *Neuropsychologia*, *49*(12), 3164-3177.
- Holland, A. C., & Kensinger, E. A. (2010). Emotion and autobiographical memory. *Physics of life reviews*, *7*(1), 88-131.
- Hooper, M. W., & Vogel, F. S. (1976). The limbic system in Alzheimer's disease. *The American Journal of Pathology*, *86*(1), 1-20.
- Hou, C. E., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2005). Patterns of autobiographical memory loss in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(9), 809-815.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, *140*, 566-572.
- Hulstaert, F., Blennow, K., Ivanoiu, A., Schoonderwaldt, H. C., Riemenschneider, M., De Deyn, P. P., . . . Vanderstichele, H. (1999). Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology*, *52*(8), 1555-1562.
- Igloi, K., Doeller, C. F., Berthoz, A., Rondi-Reig, L., & Burgess, N. (2010). Lateralized human hippocampal activity predicts navigation based on sequence or place memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(32), 14466-14471.
- Ikeda, M., Mori, E., Hirono, N., Imamura, T., Shimomura, T., Ikejiri, Y., & Yamashita, H. (1998). Amnesic people with Alzheimer's disease who remembered the Kobe earthquake. *British Journal of Psychiatry*, *172*, 425-428.
- Ikonomovic, M. D., Klunk, W. E., Abrahamson, E. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Tsopelas, N. D., . . . DeKosky, S. T. (2008). Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, *131*(6), 1630-1645.
- Irish, M., Addis, D. R., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2012). Considering the role of semantic memory in episodic future thinking: evidence from semantic dementia. *Brain*, *135*(7), 2178-2191.

- Irish, M., Hornberger, M., Lah, S., Miller, L., Pengas, G., Nestor, P. J., . . . Piguet, O. (2011). Profiles of recent autobiographical memory retrieval in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*.
- Irish, M., Lawlor, B. A., O'Mara, S. M., & Coen, R. F. (2008). Assessment of behavioural markers of auto-noetic consciousness during episodic autobiographical memory retrieval: a preliminary analysis. *Behavioural neurology*, *19*(1-2), 3-6.
- Irish, M., Lawlor, B. A., O'Mara, S. M., & Coen, R. F. (2010). Exploring the recollective experience during autobiographical memory retrieval in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(3), 546-555.
- Irish, M., Lawlor, B. A., O'Mara, S. M., & Coen, R. F. (2011). Impaired capacity for auto-noetic reliving during autobiographical event recall in mild Alzheimer's disease. *Cortex*, *47*(2), 236-249.
- Irish, M., & Piguet, O. (2013). The pivotal role of semantic memory in remembering the past and imagining the future. *Front Behav Neurosci*, *7*, 27.
- Isaacs, B., & Kennie, A. T. (1973). The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*, *123*(575), 467-470.
- Ivanoiu, A., Cooper, J. M., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2004). Retrieval of episodic and semantic autobiographical memories in early Alzheimer's disease and semantic dementia. *Cortex*, *40*(1), 173-175.
- Jack, C. R., Jr., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Xu, Y. C., Cha, R. H., O'Brien, P. C., . . . Petersen, R. C. (2002). Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*, *58*(5), 750-757.
- Jack, C. R., Jr., 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. *Lancet Neurol*, *12*(2), 207-216.
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., . . . Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, *9*(1), 119-128.
- Jack, C. R., Jr., Lowe, V. J., Senjem, M. L., Weigand, S. D., Kemp, B. J., Shiung, M. M., . . . Petersen, R. C. (2008). 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, *131*(3), 665-680.
- Jack, C. R., Jr., Lowe, V. J., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Senjem, M. L., Knopman, D. S., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (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.
- Jack, C. R., Jr., 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), 1397-1403.
- Jack, C. R., Jr., 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., Jr., Shiung, M. M., Weigand, S. D., O'Brien, P. C., Gunter, J. L., Boeve, B. F., . . . Petersen, R. C. (2005). Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology*, *65*(8), 1227-1231.
- Jack, C. R., Jr., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Aisen, P. S., Trojanowski, J. Q., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2011). Evidence for ordering of Alzheimer disease biomarkers. *Arch Neurol*, *68*(12), 1526-1535.
- Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Lesnick, T. G., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Vemuri, P., . . . Petersen, R. C. (2013). Brain beta-amyloid load approaches a plateau. *Neurology*, *80*(10), 890-896.
- Jagust, W. J., Eberling, J. L., Reed, B. R., Mathis, C. A., & Budinger, T. F. (1997). Clinical studies of cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, *826*, 254-262.
- James, W. (1890). *The Principles of Psychology*. New York: H. Holt and co.



- Jedidi, H., Feyers, D., Collette, F., Bahri, M. A., Jaspar, M., d'Argembeau, A., . . . Bastin, C. (2014). Dorsomedial prefrontal metabolism and unawareness of current characteristics of personality traits in Alzheimer's disease. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *9*(10), 1458-1463.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chetelat, G., . . . Subjective Cognitive Decline Initiative Working, G. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *10*(6), 844-852.
- Jicha, G. A., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K., Cha, R., Ivnik, R. J., . . . Petersen, R. C. (2006). Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol*, *63*(5), 674-681.
- Johnson, S.C., Baxter, L.C., et al., (2002). Neural correlates of self-reflection. *Brain* *125* (8), 1808–1814.
- Juillerat, A. C., Peter-Favre, C., & Van der Linden, M. (1998). *Adaptation française de l'échelle d'Iowa des Changements de Personnalité*. Geneva, Switzerland.
- Kalenzaga, S., Piolino, P., & Clarys, D. (2015). The emotional memory effect in Alzheimer's disease: emotional words enhance recollective experience similarly in patients and control participants. *Cogn Emot*, *29*(2), 342-350.
- Kashiwa, Y., Kitabayashi, Y., Narumoto, J., Nakamura, K., Ueda, H., & Fukui, K. (2005). Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *59*(6), 697-704.
- Kazui, H., Hashimoto, M., Hirono, N., & Mori, E. (2003). Nature of personal semantic memory: evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *41*(8), 981-988.
- Kazui, H., Mori, E., Hashimoto, M., & Hirono, N. (2003). Enhancement of declarative memory by emotional arousal and visual memory function in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *15*(2), 221-226.
- Kazui, H., Mori, E., Hashimoto, M., Hirono, N., Imamura, T., Tanimukai, S., . . . Cahill, L. (2000). Impact of emotion on memory. Controlled study of the influence of emotionally charged material on declarative memory in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, *177*, 343-347.
- Kelemen, W. L., Frost, P. J., & Weaver, C. A., 3rd. (2000). Individual differences in metacognition: evidence against a general metacognitive ability. *Memory and Cognition*, *28*(1), 92-107.
- Kelleher, M., Tolea, M. I., & Galvin, J. E. (2016). Anosognosia increases caregiver burden in mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *31*(7), 799-808. doi:10.1002/gps.4394
- Kelley WM, Macrae CN, Wyland CL, Caglar S, Inati S, Heatherton TF (2002): Finding the self? An event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci* *14*:785–794.
- Kensinger, E. A. (2009). Remembering the Details: Effects of Emotion. *Emot Rev*, *1*(2), 99-113.
- Kensinger, E. A., Anderson, A., Growdon, J. H., & Corkin, S. (2004). Effects of Alzheimer disease on memory for verbal emotional information. *Neuropsychologia*, *42*(6), 791-800.
- Kensinger, E. A., Brierley, B., Medford, N., Growdon, J. H., & Corkin, S. (2002). Effects of normal aging and Alzheimer's disease on emotional memory. *Emotion*, *2*(2), 118-134.
- Kensinger, E. A., & Schacter, D. L. (2005). Retrieving accurate and distorted memories: neuroimaging evidence for effects of emotion. *Neuroimage*, *27*(1), 167-177.
- Kikuchi, M., Hirokawa, T., Yokokura, M., Yagi, S., Mori, N., Yoshikawa, E., et al., (2011). Effects of brain amyloid deposition and reduced glucose metabolism on the default mode of brain function in normal aging. *J. Neurosci.* *31* (31), 11193–11199.
- Kircher, T.T., Senior, C., et al., 2000. Towards a functional neuroanatomy of self processing: effects of faces and words. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* *10* (1–2), 133– 144
- Kim, K., & Johnson, M.K., (2012). Extended self: medial prefrontal activity during transient association of self and objects. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* *7*, 199–207.
- Kim, J., Basak, J. M., & Holtzman, D. M. (2009). The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*, *63*(3), 287-303.

- Kirwan, C. B., Bayley, P. J., Galvan, V. V., & Squire, L. R. (2008). Detailed recollection of remote autobiographical memory after damage to the medial temporal lobe. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(7), 2676-2680.
- Kjaer, T.W., Nowak, M., et al., (2002). Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midline parietofrontal core. *NeuroImage* *17* (2), 1080– 1086.
- Klein, S. B. (2010). The self: as a construct in psychology and neuropsychological evidence for its multiplicity. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, *1*(2), 172-183.
- Klein, S. B. (2012). The Self and its Brain. *Social Cognition*, *30*(4), 474-518.
- Klein, S. B., Cosmides, L., & Costabile, K. A. (2003). Preserved knowledge of Self in a case of Alzheimer's dementia. *Social Cognition*, *21*(2), 157-165.
- Klein, S. B., & Gangi, C. E. (2010). The multiplicity of self: neuropsychological evidence and its implications for the self as a construct in psychological research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1191*, 1-15.
- Klein, S. B., German, T. P., Cosmides, L., & Gabriel, R. (2004). A theory of autobiographical memory: necessary components and disorders resulting from their loss. *Social Cognition*, 460-490.
- Klein, S. B., & Lax, M. L. (2010). The unanticipated resilience of trait self-knowledge in the face of neural damage. *Memory*, *18*(8), 918-948.
- Klein, S. B., Loftus, J., & Kihlstrom, J. F. (1996). Self-knowledge of an amnesic patient: toward a neuropsychology of personality and social psychology. *Journal of Experimental Psychology: General*, *125*(3), 250-260.
- Klein, S. B., Loftus, J., & Kihlstrom, J. F. (2002). Memory and temporal experience: The effects of episodic memory loss on an amnesic patient's ability to remember the past and imagine the future. *Social Cognition*, *20*(5), 353-379.
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Langstrom, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, *55*(3), 306-319.
- Knopman, D. S., Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Vemuri, P., Lowe, V. J., . . . Petersen, R. C. (2013). Selective worsening of brain injury biomarker abnormalities in cognitively normal elderly persons with beta-amyloidosis. *JAMA Neurol*, *70*(8), 1030-1038.
- Knopman, D. S., Parisi, J. E., Salviati, A., Floriach-Robert, M., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., . . . Petersen, R. C. (2003). Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol*, *62*(11), 1087-1095.
- Kopelman, M. D. (1989). Remote and autobiographical memory, temporal context memory and frontal atrophy in Korsakoff and Alzheimer patients. *Neuropsychologia*, *27*(4), 437-460.
- Kopelman, M. D., & Kapur, N. (2001). The loss of episodic memories in retrograde amnesia: single-case and group studies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *356*(1413), 1409-1421.
- Kopelman, M. D., Stanhope, N., & Kingsley, D. (1999). Retrograde amnesia in patients with diencephalic, temporal lobe or frontal lesions. *Neuropsychologia*, *37*(8), 939-958.
- Kopelman, M. D., Wilson, B. A., & Baddeley, A. D. (1989). The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *11*(5), 724-744.
- Krienen, F.M., Tu, P.C., Buckner, R.L. (2010). Clan mentality: evidence that the medial prefrontal cortex responds to close others. *J. Neurosci.* *30*, 13906–13915.
- Kuhn, M. H., & McPartland, T. S. (1954). An empirical investigation of self-attitudes. *American Sociological Review*, *19*(1), 68–76.
- Kumaran, D., & Maguire, E. A. (2006). An unexpected sequence of events: mismatch detection in the human hippocampus. *PLoS Biol*, *4*(12), e424.
- LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature reviews. Neuroscience*, *7*(1), 54-64.

- Lacor, P. N., Buniel, M. C., Furlow, P. W., Clemente, A. S., Velasco, P. T., Wood, M., . . . Klein, W. L. (2007). Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, *27*(4), 796-807.
- Lambert, J. C., & Amouyel, P. (2011). Genetics of Alzheimer's disease: new evidences for an old hypothesis? *Curr Opin Genet Dev*, *21*(3), 295-301.
- Landre, L., Sava, A. A., Krainik, A., Lamalle, L., Krolak-Salmon, P., & Chainay, H. (2013). Effects of emotionally-rated material on visual memory in Alzheimer's disease in relation to medial temporal atrophy. *J Alzheimers Dis*, *36*(3), 535-544.
- Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. (2001). Apathy in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. Dec;49(12):1700-7. Review.
- Leary, M. R., & Tangney, J. P. (2012). *Handbook of self and identity*. New York, NY: Guilford Press.
- Lechevalier, B., Eustache, F., & Viader, F. (2008). *Traité de neuropsychologie clinique : neurosciences cognitives et cliniques de l'adulte*. Paris: De Broeck.
- Legrand D, Ruby P. (2009) What is self-specific? Theoretical investigation and critical review of neuroimaging results. *Psychol Rev*, *116*:252-282.
- Lehmann, S., Dumurgier, J., Schraen, S., Wallon, D., Blanc, F., Magnin, E., . . . Gabelle, A. (2014). A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles. *Alzheimers Res Ther*, *6*(3), 38.
- Lehn, H., Steffenach, H. A., van Strien, N. M., Veltman, D. J., Witter, M. P., & Haberg, A. K. (2009). A specific role of the human hippocampus in recall of temporal sequences. *Journal of Neuroscience*, *29*(11), 3475-3484.
- Leinonen, V., Alafuzoff, I., Aalto, S., Suotunen, T., Savolainen, S., Nagren, K., . . . Rinne, J. O. (2008). Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol*, *65*(10), 1304-1309.
- Leow, A. D., Yanovsky, I., Parikshak, N., Hua, X., Lee, S., Toga, A. W., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2009). Alzheimer's disease neuroimaging initiative: a one-year follow up study using tensor-based morphometry correlating degenerative rates, biomarkers and cognition. *Neuroimage*, *45*(3), 645-655.
- Lepage, M., Habib, R., & Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus*, *8*(4), 313-322.
- Levine, B., Black, S. E., Cabeza, R., Sinden, M., McIntosh, A. R., Toth, J. P., . . . Stuss, D. T. (1998). Episodic memory and the self in a case of isolated retrograde amnesia. *Brain*, *121* (10), 1951-1973.
- Levine, B., Freedman, M., Dawson, D., Black, S., & Stuss, D. T. (1999). Ventral frontal contribution to self-regulation: Convergence of episodic memory and inhibition. *Neurocase*, *5*(3), 263-275.
- Levine, B., Svoboda, E., Hay, J. F., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2002). Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychology and Aging*, *17*(4), 677-689.
- Levine, B., Turner, G. R., Tisserand, D., Hevenor, S. J., Graham, S. J., & McIntosh, A. R. (2004). The functional neuroanatomy of episodic and semantic autobiographical remembering: a prospective functional MRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(9), 1633-1646.
- Levine, J. L., & Pizarro, D. A. (2004). Emotion and memory research: a grumpy overview. *Social Cognition*, *22*(5), 530-554.
- Levine, L. J., & Bluck, S. (2004). Painting with broad strokes: Happiness and the malleability of event memory. *Cognition and Emotion*, *18*(4), 559-574.
- Leyhe, T., Muller, S., Milian, M., Eschweiler, G. W., & Saur, R. (2009). Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *47*(12), 2464-2469.
- Lindau, M., & Bjork, R. (2014). Anosognosia and anosodiaphoria in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, *4*(3), 465-480.
- Linton, M. (1986). Ways of searching and the contents of memory. In D. C. Rubin (Ed.), *Autobiographical memory*. (Cambridge University Press ed., pp. 50-67). Cambridge: Cambridge University Press.

- Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M. M., . . . Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology, 54*(11 Suppl 5), S4-9.
- Lou, H.C., Luber, B., et al. (2004). Parietal cortex and representation of the mental self. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 101* (17), 6827–6832.
- Lustig, C., Snyder, A.Z., Bhakta, C. O'Brien, K.C., Mark McAvoy, Marcus E. Raichle (2003) Functional deactivations: Change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci U S A. 25;100*(24):14504-149.
- Macrae, C.N., Moran, J.M., et al. (2004). Medial prefrontal activity predicts memory for self. *Cereb. Cortex, 14* (6), 647–654.
- Maddock, R.J., Garrett, A.S., Buonocore, M.H. (2001). Remembering familiar people: The posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience, 104*, 667-676.
- Maguire, E. A. (2001). Neuroimaging studies of autobiographical event memory. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 356*(1413), 1441-1451.
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S., Frith, C. D., & O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science, 280*(5365), 921-924.
- Maguire, E. A., & Frith, C. D. (2003a). Aging affects the engagement of the hippocampus during autobiographical memory retrieval. *Brain : a journal of neurology, 126*(7), 1511-1523.
- Maguire, E. A., & Frith, C. D. (2003b). Lateral asymmetry in the hippocampal response to the remoteness of autobiographical memories. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 23*(12), 5302-5307.
- Maguire, E. A., Henson, R. N., Mummery, C. J., & Frith, C. D. (2001). Activity in prefrontal cortex, not hippocampus, varies parametrically with the increasing remoteness of memories. *Neuroreport, 12*(3), 441-444.
- Maguire, E. A., Kumaran, D., Hassabis, D., & Kopelman, M. D. (2010). Autobiographical memory in semantic dementia: a longitudinal fMRI study. *Neuropsychologia, 48*(1), 123-136.
- Maguire, E. A., & Mummery, C. J. (1999). Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography. *Hippocampus, 9*(1), 54-61.
- Maguire, E. A., Mummery, C. J., & Buchel, C. (2000). Patterns of hippocampal-cortical interaction dissociate temporal lobe memory subsystems. *Hippocampus, 10*(4), 475-482.
- Mahieux-Laurent, F., Fabre, C., Galbrun, E., Dubrulle, A., Moroni, C., & groupe de reflexion sur les praxies du, C. I.-d.-F. S. (2009). *Revue Neurologique, 165*(6-7), 560-567.
- Markowitsch, H. J., Thiel, A., Reinkemeier, M., Kessler, J., Koyuncu, A., & Heiss, W. D. (2000). Right amygdalar and temporofrontal activation during autobiographic, but not during fictitious memory retrieval. *Behavioural neurology, 12*(4), 181-190.
- Marshall JC1, Fink GR. (2001) Spatial cognition: where we were and where we are. *Neuroimage*14(1):S27.
- Martinelli, P., Anssens, A., Sperduti, M., & Piolino, P. (2012). The Influence of Normal Aging and Alzheimer's Disease in Autobiographical Memory Highly Related to the Self. *Neuropsychology*. doi:10.1037/a0030453
- Martinelli, P., Sperduti, M., Devauchelle, A. D., Kalenzaga, S., Gallarda, T., Lion, S., . . . Piolino, P. (2013). Age-related changes in the functional network underlying specific and general autobiographical memory retrieval: a pivotal role for the anterior cingulate cortex. *PLoS ONE, 8*(12), e82385.
- Martinelli, P., Sperduti, M., & Piolino, P. (2013). Neural substrates of the self-memory system: new insights from a meta-analysis. *Human Brain Mapping, 34*(7), 1515-1529.
- Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers, 1*, 15056.
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., . . . Blennow, K. (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA, 302*(4), 385-393.

- Matura, S., Muth, K., Magerkurth, J., Walter, H., Klein, J., Haenschel, C., & Pantel, J. (2012). Neural correlates of autobiographical memory in amnesic Mild Cognitive Impairment. *Psychiatry Research*, *201*(2), 159-167.
- Mawuenyega, K. G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J. C., . . . Bateman, R. J. (2010). Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*, *330*(6012), 1774.
- McAdams. (2001). The psychology of life stories. . *Review of General Psychology*, *5*(2), 100–122.
- McDonald, C. R., McEvoy, L. K., Gharapetian, L., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Jr., Holland, D., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2009). Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology*, *73*(6), 457-465.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience*, *27*, 1-28.
- McGuire, P.K., Paulesu, E., Frackowiak, R.S.J., Frith, C.D., (1996). Brain activity during stimulusindependent thought. *Neuroreport* *7* (13), 2095–2099.
- McIntyre, R., & Woodruff Smith, D. (1989). Theory of Intentionality. In J. N. M. a. W. R. McKenna (Ed.), *Husserl's Phenomenology: A Textbook* (pp. 147-179). Washington, D.C.: Center for Advanced Research in Phenomenology and University Press of America.
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., . . . Consortium on, D. L. B. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, *65*(12), 1863-1872.
- 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), 939-944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., 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. *Alzheimers Dement*, *7*(3), 263-269.
- McLean, K. C. (2008). Stories of the young and the old: personal continuity and narrative identity. *Developmental Psychology*, *44*(1), 254-264.
- Meulenbroek, O., Rijpkema, M., Kessels, R. P., Rikkert, M. G., & Fernandez, G. (2010). Autobiographical memory retrieval in patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage*, *53*(1), 331-340.
- Michon, A., Deweer, B., Pillon, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *57*(7), 805-809.
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull*, *27*(3), 272-277.
- 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. *Ann Neurol*, *42*(1), 85-94.
- Mintun, M. A., Larossa, G. N., Sheline, Y. I., Dence, C. S., Lee, S. Y., Mach, R. H., . . . Morris, J. C. (2006). [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, *67*(3), 446-452.
- Mishara, A. L. (2007). Missing links in phenomenological clinical neuroscience: why we still are not there yet. *Curr Opin Psychiatry*, *20*(6), 559-569.
- Mitchell, J.P. (2009). Social psychology as a natural kind. *Trends Cogn Sci.*; *13*(6): 246–25
- Mitchell, J.P., Schirmer, J., Ames, D.L., Gilbert, D.T. (2011). Medial prefrontal cortex predicts intertemporal choice. *J. Cogn. Neurosci.* *23*, 857–866.
- Moayeri, S. E., Cahill, L., Jin, Y., & Potkin, S. G. (2000). Relative sparing of emotionally influenced memory in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, *11*(4), 653-655.
- Modinos G, Ormel J, Aleman A (2009): Activation of anterior insula during self-reflection. *PLoS One* *4*:e4618.

- Mograbi, D. C., Brown, R. G., & Morris, R. G. (2009). Anosognosia in Alzheimer's disease--the petrified self. *Consciousness and Cognition, 18*(4), 989-1003.
- Molenberghs, P., Johnson, H., Henry, J.D., Mattingley, J.B. (2016) Understanding the minds of others: A neuroimaging meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev, 65*:276-91.
- Mori, E., Ikeda, M., Hirono, N., Kitagaki, H., Imamura, T., & Shimomura, T. (1999). Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry, 156*(2), 216-222.
- Morris, J. C., Roe, C. M., Xiong, C., Fagan, A. M., Goate, A. M., Holtzman, D. M., & Mintun, M. A. (2010). APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol, 67*(1), 122-131.
- Morris, R. G., & Hannesdottir, K. (2004). Loss of 'awareness' in Alzheimer's disease. . In M. R. a. J. B. JT (Ed.), *The Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease*. (pp. 275-296). Oxford: Oxford University Press.
- Moscovitch, M., Rosenbaum, R. S., Gilboa, A., Addis, D. R., Westmacott, R., Grady, C., . . . Nadel, L. (2005). Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat, 207*(1), 35-66.
- Moser, M. B., & Moser, E. I. (1998). Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 18*(18), 7535-7542.
- Moses, A., Culpin, V., Lowe, C., & McWilliam, C. (2004). Overgenerality of autobiographical memory in Alzheimer's disease. *British Journal of Clinical Psychology, 43*(4), 377-386.
- Murphy, K. J., Troyer, A. K., Levine, B., & Moscovitch, M. (2008). Episodic, but not semantic, autobiographical memory is reduced in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia, 46*(13), 3116-3123.
- Murray, R.J., Schaer, M., Debbane, M. (2012). Degrees of separation: a quantitative neuroimaging meta-analysis investigating self-specificity and shared neural activation between self- and other-reflection. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 36*(3), 1043-1059.
- Murre, J. M., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2001). Semantic dementia: relevance to connectionist models of long-term memory. *Brain, 124*(4), 647-675.
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology, 7*(2), 217-227.
- Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L., & Moscovitch, M. (2000). Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus, 10*(4), 352-368.
- Nashiro, K., & Mather, M. (2011). Effects of emotional arousal on memory binding in normal aging and Alzheimer's disease. *American Journal of Psychology, 124*(3), 301-312.
- Naylor, E., & Clare, L. (2008). Awareness of memory functioning, autobiographical memory and identity in early-stage dementia. *Neuropsychol Rehabil, 18*(5-6), 590-606.
- Nelson, T., & Narens, L. (1990). Metamemory: A Theoretical Framework and New findings. *Psychol Learn Motiv, 26*, 125-322.
- Nestor, P. J., Graham, K. S., Bozeat, S., Simons, J. S., & Hodges, J. R. (2002). Memory consolidation and the hippocampus: further evidence from studies of autobiographical memory in semantic dementia and frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia, 40*(6), 633-654.
- Nigro, G., & Neisser, U. (1983). Point of view in personal memories. *Cognitive Psychology, 15*, 467-482.
- Niki, K., & Luo, J. (2002). An fMRI study on the time-limited role of the medial temporal lobe in long-term topographical autobiographic memory. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*(3), 500-507.
- Northoff, G., Heinzel, A., de Greck, M., Bermpohl, F., Dobrowolny, H., & Panksepp, J. (2006). Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage, 31*(1), 440-457.
- Northoff G, Bermpohl F. (2004) Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci, 8*(3):102-7.
- Ochsner, K.N., Gross, J.J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends Cogn. Sci, 9* (5), 242-249.

- Ogden, J. A. (1993). Visual object agnosia, prosopagnosia, achromatopsia, loss of visual imagery, and autobiographical amnesia following recovery from cortical blindness: case M.H. *Neuropsychologia*, *31*(6), 571-589.
- Oxbury, S., Oxbury, J., Renowden, S., Squier, W., & Carpenter, K. (1997). Severe amnesia: an usual late complication after temporal lobectomy. *Neuropsychologia*, *35*(7), 975-988.
- Packer, D.J., & Cunningham, W.A., (2009). Neural correlates of reflection on goal states: the role of regulatory focus and temporal distance. *Soc. Neurosci.* *4*, 412-425.
- Pasupathi, M., & Mansour, E. (2006). Adult age differences in autobiographical reasoning in narratives. *Developmental Psychology*, *42*(5), 798-808.
- Pasupathi, M., Mansour, E., & Brubaker, J. R. (2007). Developing a life story: constructing relations between Self and experience in autobiographical narratives. *Human Development*, *50*, 85-110.
- Perner, J., & Ruffman, T. (1995). Episodic memory and auto-noetic consciousness: developmental evidence and a theory of childhood amnesia. *Journal of Experimental Child Psychology*, *59*(3), 516-548.
- Perrotin, A., Desgranges, B., Landeau, B., Mézenge, F., La Joie, R., Egret, S., Pèlerin, A., de la Sayette V, Eustache F., Chételat, G. (2015). Anosognosia in Alzheimer disease: Disconnection between memory and self-related brain networks. *Ann Neurol*, *78*(3):477-86.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, *256*(3), 183-194.
- 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. *Arch Neurol*, *56*(3), 303-308.
- Pfeifer JH, Lieberman MD, Dapretto M (2007): "I Know You Are But What Am I?": Neural Bases of Self-and Social Knowledge Retrieval in Children and Adults. *J Cogn Neurosci* *19*:1323-1337.
- Phan KL, Taylor SF, Welsh RC, Ho SH, Britton JC, Liberzon I (2004): Neural correlates of individual ratings of emotional salience: A trial-related fMRI study. *Neuroimage* *21*:768-780.
- Philippi, N., Botzung, A., Noblet, V., Rousseau, F., Despres, O., Cretin, B., . . . Manning, L. (2015). Impaired emotional autobiographical memory associated with right amygdalar-hippocampal atrophy in Alzheimer's disease patients. *Front Aging Neurosci*, *7*, 21.
- Philippi, N., Noblet, V., Duron, E., Cretin, B., Bouilly, C., Wisniewski, I., . . . Blanc, F. (2016). Exploring anterograde memory: a volumetric MRI study in patients with mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*, *8*(1), 26.
- Philippi, N., Rousseau, F., Noblet, V., Botzung, A., Despres, O., Cretin, B., . . . Manning, L. (2015). Different Temporal Patterns of Specific and General Autobiographical Memories across the Lifespan in Alzheimer's Disease. *Behav Neurol*, *2015*, 963460.
- Piefke, M., Weiss, P. H., Zilles, K., Markowitsch, H. J., & Fink, G. R. (2003). Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. *Brain*, *126*(Pt 3), 650-668.
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lavee, C., De la Sayette, V., & Eustache, F. (2003). Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, *126*(Pt 10), 2203-2219.
- Piolino, P., Desgranges, B., Benali, K., & Eustache, F. (2002). Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory*, *10*(4), 239-257.
- Piolino, P., Desgranges, B., Clarys, D., Guillery-Girard, B., Taconnat, L., Isingrini, M., & Eustache, F. (2006). Autobiographical memory, auto-noetic consciousness, and self-perspective in aging. *Psychology and Aging*, *21*(3), 510-525.
- Piolino, P., Desgranges, B., Hubert, V., Bernard, F. A., Matuszewski, V., Chételat, G., . . . Eustache, F. (2008). Reliving lifelong episodic autobiographical memories via the hippocampus: a correlative resting PET study in healthy middle-aged subjects. *Hippocampus*, *18*(5), 445-459.
- Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2013). Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends in cognitive sciences*, *17*(5), 230-240.

- Prebble, S. C., Addis, D. R., & Tippett, L. J. (2013). Autobiographical memory and sense of self. *Psychological Bulletin*, *139*(4), 815-840.
- Price, J. L., & Morris, J. C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, *45*(3), 358-368.
- Rahimi, J., & Kovacs, G. G. (2014). Prevalence of mixed pathologies in the aging brain. *Alzheimers Res Ther*, *6*(9), 82.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(2), 676-682.
- Ramaroson, H., Helmer, C., Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., Dartigues, J. F., & PAQUID. (2003). Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. *Rev. Neurol. (Paris)*, *159*(4), 405-411.
- Rankin, K. P., Baldwin, E., Pace-Savitsky, C., Kramer, J. H., & Miller, B. L. (2005). Self awareness and personality change in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *76*(5), 632-639.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., . . . Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, *134*(Pt 9), 2456-2477.
- Rathbone, C. J., Moulin, C. J., & Conway, M. A. (2009). Autobiographical memory and amnesia: using conceptual knowledge to ground the self. *Neurocase*, *15*(5), 405-418.
- Rathbone, C. J., Moulin, C. J. A., & Conway, M. A. (2008). Self-centered memories: The reminiscence bump and the self. *Memory and Cognition*, *36*(8), 1403-1414.
- Rathbone CJ, Conway, M.A., Moulin; C.J. (2011) Remembering and imagining: the role of the self. *Conscious Cogn.* 2011 Dec;20(4):1175-82.
- Rauchs, G., Piolino, P., Mezenge, F., Landeau, B., Lalevee, C., Pelerin, A., . . . Desgranges, B. (2007). Autonoetic consciousness in Alzheimer's disease: neuropsychological and PET findings using an episodic learning and recognition task. *Neurobiology of Aging*, *28*(9), 1410-1420.
- Rekkas, P. V., & Constable, R. T. (2005). Evidence that autobiographic memory retrieval does not become independent of the hippocampus: an fMRI study contrasting very recent with remote events. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(12), 1950-1961.
- Renoult, L., Davidson, P. S., Palombo, D. J., Moscovitch, M., & Levine, B. (2012). Personal semantics: at the crossroads of semantic and episodic memory. *Trends in cognitive sciences*, *16*(11), 550-558.
- Renoult, L., Tanguay, A., Beaudry, M., Tavakoli, P., Rabipour, S., Campbell, K., . . . Davidson, P. S. (2016). Personal semantics: Is it distinct from episodic and semantic memory? An electrophysiological study of memory for autobiographical facts and repeated events in honor of Shlomo Bentin. *Neuropsychologia*, *83*, 242-256.
- Rhee, E., Uleman, J. S., Lee, H. K., & Roman, R. J. (1995). Spontaneous self-descriptions and ethnic identities in individualistic and collectivistic cultures. *Journal of Personality and Social Psychology*, *69*(1), 142-152.
- Ribot, T. (1881). *Les maladies de la mémoire* (Germer-Baillière ed.). Paris: Germer-Baillière.
- Ries ML1, McLaren DG, Bendlin BB, Guofanxu, Rowley HA, Birn R, Kastman EK, Sager MA, Asthana S, Johnson SC. (2012) Medial prefrontal functional connectivity--relation to memory self-appraisal accuracy in older adults with and without memory disorders. *Neuropsychologia*. *50*(5):603-11.
- Robinson, J. A., & Swanson, K. L. (1993). Field and observer modes of remembering. *Memory*, *1*(3), 169-184.
- Robinson, M. D., & Clore, G. L. (2002). Belief and feeling: evidence for an accessibility model of emotional self-report. *Psychological Bulletin*, *128*(6), 934-960.
- Rosen, H. J. (2011). Anosognosia in neurodegenerative disease. *Neurocase*, *17*(3), 231-241.
- Rosenbaum, R. S., Moscovitch, M., Foster, J. K., Schnyer, D. M., Gao, F., Kovacevic, N., . . . Levine, B. (2008). Patterns of autobiographical memory loss in medial-temporal lobe amnesic patients. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(8), 1490-1506.



- Ross, E. D., Homan, R. W., & Buck, R. (1994). Differential hemispheric lateralization of primary and social emotions: implications for developing a comprehensive neurology for emotions, repression, and the subconscious. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 7(1), 1-19.
- 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. *Neurobiol Aging*, 31(8), 1275-1283.
- Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., Pike, K., Savage, G., . . . Villemagne, V. L. (2007). Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68(20), 1718-1725.
- Rubin, D. C. (2006). The Basic-Systems Model of Episodic Memory. *Perspect Psychol Sci*, 1(4), 277-311.
- Rubin, D. C. (2012). The basic systems model of autobiographical memory. In D. B. a. D. C. Rubin (Ed.), *Understanding autobiographical memory: Theories and approaches*. New York: Cambridge University Press.
- Rubin, D. C., & Berntsen, D. (2003). Life scripts help to maintain autobiographical memories of highly positive, but not highly negative, events. *Memory and Cognition*, 31(1), 1-14.
- Rubin, D. C., & Greenberg, D. L. (1998). Visual memory-deficit amnesia: a distinct amnesic presentation and etiology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(9), 5413-5416.
- Rubin, D. C., Rahhal, T. A., & Poon, L. W. (1998). Things learned in early adulthood are remembered best. *Memory and Cognition*, 26(1), 3-19.
- Rubin, D. C., Schrauf, R. W., & Greenberg, D. L. (2003). Belief and recollection of autobiographical memories. *Memory and Cognition*, 31(6), 887-901.
- Rubin, D. C., & Schulkind, M. D. (1997). The distribution of autobiographical memories across the lifespan. *Memory and Cognition*, 25(6), 859-866.
- Ruby, P., Collette, F., D'Argembeau, A., Peters, F., Degueldre, C., Balteau, E., . . . Salmon, E. (2009). Perspective taking to assess self-personality: what's modified in Alzheimer's disease? *Neurobiology of Aging*, 30(10), 1637-1651.
- Ruby, P., Collette, F., D'Argembeau, A., Péters, F., Degueldre, C., Balteau, E., Luxen, A., Maquet, P., Salmon, E. (2009) Perspective taking to assess self-personality: what's modified in Alzheimer's disease? *Neurobiol Aging*, 30(10):1637-51.
- Ryan, L., Nadel, L., Keil, K., Putnam, K., Schnyer, D., Trouard, T., & Moscovitch, M. (2001). Hippocampal complex and retrieval of recent and very remote autobiographical memories: evidence from functional magnetic resonance imaging in neurologically intact people. *Hippocampus*, 11(6), 707-714.
- Sabat, S. R., & Collins, M. (1999). Intact social, cognitive ability, and selfhood: A case study of Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease*, 14(1), 11-19.
- Salmon, E., Ruby, P., Perani, D., Kalbe, E., Laureys, S., Adam, S., & Collette, F. (2005). Two aspects of impaired consciousness in Alzheimer's disease. *Progress in Brain Research*, 150, 287-298.
- Salmon, E., Perani, D., Herholz, K., Marique, P., Kalbe, E., Holthoff, V., Delbeuck, X., Beuthien-Baumann, B., Pelati, O., Lespagnard, S., Collette, F., Garraux, G. (2006) Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. 2006 27(7):588-97.
- 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.
- Sartori, G., Snitz, B. E., Sorcinelli, L., & Daum, I. (2004). Remote memory in advanced Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(6), 779-789.
- Satler, C., Garrido, L. M., Sarmiento, E. P., Leme, S., Conde, C., & Tomaz, C. (2007). Emotional arousal enhances declarative memory in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 116(6), 355-360.
- Sava, A. A., Paquet, C., Krolak-Salmon, P., Dumurgier, J., Hugon, J., & Chainay, H. (2015). Emotional memory enhancement in respect of positive visual stimuli in Alzheimer's disease emerges after rich and deep encoding. *Cortex*, 65, 89-101.

- Saxe, R., 2006. Uniquely human social cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16,235–239.
- Saxe, R, Kanwisher (2003). People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage.*;19(4):1835-42.
- Scahill Jonathan M.S., John M. Stevens, Martin N. Rossor, & Fox, N. C. (2002) Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI PNAS. 99(7) 4703–4707
- Schacter, D. L., & Wagner, A. D. (1999). Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus*, 9(1), 7-24.
- Schaefer, A., & Philippot, P. (2005). Selective effects of emotion on the phenomenal characteristics of autobiographical memories. *Memory*, 13(2), 148-160.
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., . . . Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(10), 967-972.
- Schmitz, T.W., Kawahara-Baccus, T.N., et al., (2004). Metacognitive evaluation, self-relevance, and the right prefrontal cortex. *NeuroImage* 22 (2), 941–947.
- Shulman, G.L., Fiez, J.A., Corbetta, M., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E., (1997). Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 9 (5), 648–663.
- Schnyer, DM, Nicholls L, Verfaellie M. The role of VMPC in metamemorial judgments of content retrievability. *J Cogn Neurosci* 2005;17:832–846.
- Schnyer DM, Verfaellie M, Alexander MP, LaFleche G, Nicholls L, Kaszniak AW. (2004). A role for right medial prefrontal cortex in accurate feeling-of-knowing judgements: evidence from patients with lesions to frontal cortex. *Neuropsychologia*;42(7):957-66.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20(1), 11-21.
- Seger, C.A., Stone, M., et al. (2004). Cortical activations during judgments about the self and another person. *Neuropsychologia*, 42 (9), 1168–1177.
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*, 8(6), 595-608.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 1(1), a006189.
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussiere, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., . . . Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537(7618), 50-56
- Sharot, T., Delgado, M. R., & Phelps, E. A. (2004). How emotion enhances the feeling of remembering. *Nature Neuroscience*, 7(12), 1376-1380.
- Sharot, T., Martorella, E. A., Delgado, M. R., & Phelps, E. A. (2007). How personal experience modulates the neural circuitry of memories of September 11. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(1), 389-394.
- Sheline, Y. I., & Raichle, M. E. (2012). Resting State Functional Connectivity in Preclinical Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*, 74(5), 340-347. Sheikh JI, Yesavage JA. (1986) Geriatric Depression Scale : recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol*, 5:165-72.
- Sheline, Y.I., Raichle, M.E., Snyder, A.Z., Morris, J.C., Head, D., Wang, S., et al., (2010). Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol. Psychiatry* 67 (6), 584–587.
- Silbert, L. C., Quinn, J. F., Moore, M. M., Corbridge, E., Ball, M. J., Murdoch, G., . . . Kaye, J. A. (2003). Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology*, 61(4), 487-492.
- Simon, R., & Engstrom, M. (2015). The default mode network as a biomarker for monitoring the therapeutic effects of meditation. *Front Psychol*, 6, 776.

- Singer, J. A., & Blagov, P. S. (2004). Self-defining memories, narrative identity, and psychotherapy: A conceptual model, empirical investigation, and case report. In I. L. E. A. J. McLeod (Ed.), *The handbook of narrative and psychotherapy: Practice, theory, and research* (pp. 229–246). Thousand Oaks, CA: Sage.
- Singer, J. A., & Bluck, S. (2001). New perspectives on autobiographical memory: The integration of narrative processing and autobiographical reasoning. *Review of General Psychology, 5*(2), 91–99.
- Singer, J. A., & Moffitt, K. H. (1991-92). An experimental investigation of specificity and generality in memory narratives. *Imagination, Cognition and Personality, 11*(3), 233-257.
- Singer, J. A., Rexhaj, B., & Baddeley, J. (2007). Older, wiser, and happier? Comparing older adults' and college students' self-defining memories. *Memory, 15*(8), 886-898.
- Smallwood, J., Andrews-Hanna, J.R., (2013). Not all minds that wander are lost: the importance of a balanced perspective on the mind-wandering state. *Front. Psychol. 4*. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2013.0044>
- Souchay, C. (2007). Metamemory in Alzheimer's disease. *Cortex, 43*(7), 987-1003.
- Souchay, C., & Moulin, C. J. (2009). Memory and consciousness in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res, 6*(3), 186-195.
- 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. *Alzheimers Dement, 7*(3), 280-292.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science, 253*(5026), 1380-1386.
- St-Laurent, M., Moscovitch, M., Levine, B., & McAndrews, M. P. (2009). Determinants of autobiographical memory in patients with unilateral temporal lobe epilepsy or excisions. *Neuropsychologia, 47*(11), 2211-2221.
- St Jacques, P. L., & Levine, B. (2007). Ageing and autobiographical memory for emotional and neutral events. *Memory, 15*(2), 129-144.
- Starkstein, S. E., Sabe, L., Chemerinski, E., Jason, L., & Leiguarda, R. (1996). Two domains of anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 61*(5), 485-490.
- Stawarczyk, D., Majerus, S., Maquet, P., D'Argembeau, A., (2011). Neural correlates of ongoing conscious experience: both task-unrelatedness and stimulus-independence are related to default network activity. *PLoS ONE 6* (2), e16997.
- Steinvorth, S., Corkin, S., & Halgren, E. (2006). Ecphory of autobiographical memories: an fMRI study of recent and remote memory retrieval. *Neuroimage, 30*(1), 285-298.
- Stern, C. E., Corkin, S., Gonzalez, R. G., Guimaraes, A. R., Baker, J. R., Jennings, P. J., . . . Rosen, B. R. (1996). The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 93*(16), 8660-8665.
- Strange, B. A., Witter, M. P., Lein, E. S., & Moser, E. I. (2014). Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nature reviews. Neuroscience, 15*(10), 655-
- Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology, 53*, 401-433.
- Suddendorf, T., & Corballis, M. C. (2007). The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans? *Behavioral and Brain Sciences, 30*(3), 299-313.
- Sugiura, M., Kawashima, R., et al. (2000). Passive and active recognition of one's own face. *NeuroImage, 11* (1), 36-48.
- Sugiura, M., Watanabe, J., Maeda, Y., Matsue, Y., Fukuda, H., & Kawashima, R. (2005). Cortical mechanisms of visual self-recognition. *Neuroimage, 24*(1), 143-149.
- Surr, C. A. (2006). Preservation of self in people with dementia living in residential care: a socio-biographical approach. *Social Science and Medicine, 62*(7), 1720-1730.

- Svoboda, E., & Levine, B. (2009). The effects of rehearsal on the functional neuroanatomy of episodic autobiographical and semantic remembering: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, *29*(10), 3073-3082.
- Svoboda, E., McKinnon, M. C., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, *44*(12), 2189-2208.
- Talarico, J. M., LaBar, K. S., & Rubin, D. C. (2004). Emotional intensity predicts autobiographical memory experience. *Memory and Cognition*, *32*(7), 1118-1132.
- Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S. K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H., & Pirttila, T. (2009). Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol*, *66*(3), 382-389.
- Terry, R. D., Masliah, E., Salmon, D. P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., . . . Katzman, R. (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*, *30*(4), 572-580.
- Thal, D. R., Rub, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, *58*(12), 1791-1800.
- Theleteritis, C., Politis, A., Siarkos, K., & Lyketsos, C. G. (2014). A review of neuroimaging findings of apathy in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, *26*(2), 195-207.
- Thomann, P. A., Seidl, U., Brinkmann, J., Hirjak, D., Traeger, T., Wolf, R. C., . . . Schroder, J. (2012). Hippocampal morphology and autobiographic memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, *9*(4), 507-515.
- Thomas-Anterion, C., Jacquin, K., & Laurent, B. (2000). Differential mechanisms of impairment of remote memory in Alzheimer's and frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *11*(2), 100-106.
- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., de Zubicaray, G., Janke, A. L., Rose, S. E., Semple, J., . . . Toga, A. W. (2003). Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, *23*(3), 994-1005.
- Thomsen, D. K. (2009). There is more to life stories than memories. *Memory*, *17*(4), 445-457.
- Thurstone LL, Thurstone TG. (1964) Manuel d'application de la batterie factorielle P.M.A (primary mental activities). Adaptation française du Centre de Psychologie Appliquée. 2d ed.Paris: CPA.
- Toledo, J. B., Cairns, N. J., Da, X., Chen, K., Carter, D., Fleisher, A., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). Clinical and multimodal biomarker correlates of ADNI neuropathological findings. *Acta Neuropathol Commun*, *1*, 65.
- Tomadesso, C., Perrotin, A., Mutlu, J., Mezenge, F., Landeau, B., Egret, S., . . . Chetelat, G. (2015). Brain structural, functional, and cognitive correlates of recent versus remote autobiographical memories in amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neuroimage Clin*, *8*, 473-482.
- Tomlinson, B. E., Blessed, G., & Roth, M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*, *11*(3), 205-242.
- Tramoni, E., Felician, O., Koric, L., Balzamo, M., Joubert, S., & Ceccaldi, M. (2012). Alteration of autobiographical memory in amnesic mild cognitive impairment. *Cortex*, *48*(10), 1310-1319.
- Tranel, D., & Damasio, A. R. (1993). The covert of affective valence does not require structures in hippocampal system or amygdala. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *5*(1), 79-88.
- Troll, L. E., & Skaff, M. M. (1997). Perceived continuity of self in very old age. *Psychology and Aging*, *12*(1), 162-169.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. T. a. W. Donaldson (Ed.), *Organization of memory* (Academic Press ed., pp. 382-403). London: Academic Press, Inc.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology* *26*, 1-12.
- Tulving, E. (1993). Self-knowledge of an amnesic individual is represented abstractly. In T. K. R. S. W. Srull, Eds. (Ed.), *Advances in Social Cognition* (Vol. 5, pp. 147-156). Hillsdale, NJ.: Erlbaum.

- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1-25.
- Tulving, E. (2005). *Episodic memory and autonoesis: Uniquely human?* (Oxford University Press ed.). New York: Oxford University Press.
- Vallet, G.T., Hudon, C., Simard, M., Versace, R., 2013. The disconnection syndrome in the Alzheimer's disease: the cross-modal priming example. *Cortex* 49 (9), 2402–2415.
- Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., & Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med*, 18(5), 421-430.
- van der Meer, L., Costafreda, S., Aleman, A., David, A.S. (2010). Self-reflection and the brain: a theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(6), 935–46.
- Viard, A., Lebreton, K., Chetelat, G., Desgranges, B., Landeau, B., Young, A., . . . Piolino, P. (2010). Patterns of hippocampal-neocortical interactions in the retrieval of episodic autobiographical memories across the entire life-span of aged adults. *Hippocampus*, 20(1), 153-165.
- Viard, A., Piolino, P., Desgranges, B., Chetelat, G., Lebreton, K., Landeau, B., . . . Eustache, F. (2007). Hippocampal activation for autobiographical memories over the entire lifetime in healthy aged subjects: an fMRI study. *Cerebral Cortex*, 17(10), 2453-2467
- Villain, N., Chetelat, G., Grassiot, B., Bourgeat, P., Jones, G., Ellis, K. A., . . . Group, A. R. (2012). Regional dynamics of amyloid-beta deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain*, 135(Pt 7), 2126-2139.
- Villain, N., Fouquet, M., Baron, J. C., Mezenge, F., Landeau, B., de La Sayette, V., . . . Chetelat, G. (2010). Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain*, 133(11), 3301-3314.
- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., . . . Lifestyle Research, G. (2013). Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 12(4), 357-367.
- Villemagne, V. L., Pike, K. E., Darby, D., Maruff, P., Savage, G., Ng, S., . . . Rowe, C. C. (2008). Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(6), 1688-1697.
- Viskontas, I. V., McAndrews, M. P., & Moscovitch, M. (2000). Remote episodic memory deficits in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *Journal of Neuroscience*, 20(15), 5853-5857.
- Visser, P. J., Verhey, F., Knol, D. L., Scheltens, P., Wahlund, L. O., Freund-Levi, Y., . . . Blennow, K. (2009). Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 8(7), 619-627.
- Vogel, A., Hasselbalch, S. G., Gade, A., Ziebell, M., & Waldemar, G. (2005). Cognitive and functional neuroimaging correlate for anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(3), 238-246.
- Vogeley K, Fink GR. (2003). Neural correlates of the first-person-perspective. *Trends Cogn Sci*, 7(1):38-42.
- Vogeley K, May M, Ritzl A, Falkai P, Zilles K, Fink GR. (2004) Neural correlates of first-person perspective as one constituent of human self-consciousness. *J Cogn Neurosci*, 16(5):817-27.
- Wagner DD, Haxby JV, Heatherton TF. (2012) The Representation of Self and Person Knowledge in the Medial Prefrontal Cortex. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 3(4):451-470.
- Warrington, E. K., & McCarthy, R. A. (1988). The fractionation of retrograde amnesia. *Brain and Cognition*, 7(2), 184-200.
- Warrington EK. Recognition memory test. Windsor, 1984.
- Wechsler D. (1997) Wechsler adult intelligence scale,. 3d ed. Paris: Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

- Weiler M, Fukuda A, Massabki LH, Lopes TM, Franco AR, Damasceno BP, Cendes F, Balthazar ML. (2014) Default mode, executive function, and language functional connectivity networks are compromised in mild Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 11(3):274-82.
- Wells, R. E., Kerr, C. E., Wolkin, J., Dossett, M., Davis, R. B., Walsh, J., . . . Yeh, G. (2013). Meditation for adults with mild cognitive impairment: a pilot randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(4), 642-645.
- Westmacott, R., Black, S. E., Freedman, M., & Moscovitch, M. (2004). The contribution of autobiographical significance to semantic memory: evidence from Alzheimer's disease, semantic dementia, and amnesia. *Neuropsychologia*, 42(1), 25-48.
- Westmacott, R., & Moscovitch, M. (2003). The contribution of autobiographical significance to semantic memory. *Memory and Cognition*, 31(5), 761-774.
- Wheeler, M. A., Stuss, D. T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychological Bulletin*, 121(3), 331-354.
- Williams, J. M., Barnhofer, T., Crane, C., Herman, D., Raes, F., Watkins, E., & Dalgleish, T. (2007). Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychological Bulletin*, 133(1), 122-148.
- Williams, J. M., & Broadbent, K. (1986). Autobiographical memory in suicide attempters. *Journal of Abnormal Psychology*, 95(2), 144-149.
- Wilson, A. E., & Ross, M. (2003). The identity function of autobiographical memory: time is on our side. *Memory*, 11(2), 137-149
- Wilson, B. A., Kopelman, M., & Kapur, N. (2008). Prominent and persistent loss of past awareness in amnesia: delusion, impaired consciousness or coping strategy? *Neuropsychol Rehabil*, 18(5-6), 527-540.
- Winocur, G., & Moscovitch, M. (2011). Memory transformation and systems consolidation. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 17(5), 766-780.
- Winocur, G., Moscovitch, M., & Bontempi, B. (2010). Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. *Neuropsychologia*, 48(8), 2339-2356.
- 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. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(2), 404-410.
- Zamboni, G., Drazich, E., McCulloch, E., Filippini, N., Mackay, C. E., Jenkinson, M., . . . Wilcock, G. K. (2013). Neuroanatomy of impaired self-awareness in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cortex*, 49(3), 668-678.
- Zhu Y, Zhang L, Fan J, Han S (2007): Neural basis of cultural influence on self-representation. *Neuroimage* 34:1310–1316.



## Annexes

### Questionnaire d'anosognosie :

		Score	Barème
1.	Pourquoi venez-vous en consultation (êtes-vous hospitalisé) ? ..... .....	/2	Maladie cognitivo-comportementale=2 Difficultés cognitives=1 Je ne sais pas ou autre=0
2.	Pourquoi prenez-vous des médicaments (en précisant ceux destinés à la maladie cognitivo-comportemental en question) ? ..... .....	/2	Maladie cognitivo-comportementale=2 Difficultés cognitives=1 Je ne sais pas ou autre=0
3.	Avez-vous du renoncer à certaines activités ? Pourquoi ? ..... .....	/2	Exemple d'activité=1 Justification par maladie=1 Non ou je ne sais pas=0
4.	Devez-vous vous faire aider pour certaines activités que vous faisiez seul auparavant ? Pourquoi ? ..... .....	/2	Exemple d'activité=1 Justification par maladie=1 Non ou je ne sais pas=0
5.	Que pensez-vous de votre mémoire (comportement ou autre déficit) ? ..... .....	/2	Difficultés réelles=2 Quelques difficultés=1 Pas de difficultés=0

Score total : |\_\_|\_\_| / 10



**Questionnaire de sémantique personnelle :**

		Score	Barème
1.	Quel est votre âge, votre date de naissance ? ..... .....	/1	âge=0,5 ; date de naissance=0,5
2.	Quelle est votre adresse ? ..... .....	/1	numéro=0,5 ; rue=0,25 ; ville=0,25
3.	Vous rappelez-vous du nom d'un instituteur ? en quelle classe ? ..... .....	/1	nom=0,5 ; classe=0,5
4.	Dans quel établissement avez-vous fait vos études (votre premier emploi) ? Quel diplôme (quel métier) ? ..... .....	/1	établissement=0,5 ; diplôme=0,5
5.	Date et lieu de mariage (d'un proche si célibataire) ? ..... .....	/1	date complète=0,5 ou année=0,25 ; ville=0,5
6.	Quel est le prénom de votre premier enfant ? Sa date de naissance ? Quel âge a-t-il ? ..... .....	/1	prénom=0,5 ; date=0,25 et âge=0,25
7.	Quelle était votre dernière occupation professionnelle ? où exerciez-vous ? Donnez le nom d'un collègue ..... .....	/1	fonction=0,5 ; lieu=0,25 ; collègue=0,25
8.	Pourquoi, où et quand avez-vous été hospitalisé pour la dernière fois (ou avez-vous consulté un médecin) ? ..... .....	/1	maladie=0,25 ; ville=0,25 ; clinique=0,25 ; année=0,25
9.	Où et avec qui avez-vous passé votre dernier anniversaire (autre le conjoint) ? ..... .....	/1	lieu=0,5 ; identité d'une personne=0,5
10.	Où et avec qui avez-vous passé votre dernière réunion de famille (autre le conjoint et l'anniversaire) ? ..... .....	/1	lieu=0,5 ; identité d'une personne=0,5



## Résumé

L'objectif de ce travail était d'étudier la mémoire autobiographique (MAb) aux stades débutants de la maladie d'Alzheimer et d'analyser le lien avec le Self défini selon le modèle de Prebble et collaborateurs. (2013) et en investiguant les substrats neuro-anatomiques. Notre étude a confirmé qu'il existait une altération de la MAb chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, dans sa composante épisodique et émotionnelle, quelle que soit l'ancienneté des souvenirs. Nous avons pu rattacher ce déficit épisodique à l'atrophie des régions temporales internes et en suggérer l'implication de l'hippocampe gauche dans le contexte temporel des souvenirs et de l'amygdale droite dans la composante émotionnelle. En revanche, il existait une relative préservation du niveau des détails des souvenirs émotionnels résiduels, et surtout, des souvenirs sémantisés, ces derniers étant supportés par le néocortex temporal. Concernant le Self de façon plus générale, les résultats mettent en évidence un lien entre Self-conceptuel et MAb, par le biais des processus de sémantisation et d'intégration des souvenirs qui permettent de former des représentations abstraites à partir des expériences vécues. Par ailleurs, nous avons également montré que le sens subjectif de soi est inhérent à toutes les autres composantes du Self. Par l'étude d'un cas unique et d'imagerie volumétrique de groupe, le cortex préfrontal médian a été mis en évidence comme substrat commun à toutes les composantes du Self, suggérant un rôle clé de cette structure pour supporter le sens subjectif de soi. Ces résultats ouvrent des pistes de remédiation par la réminiscence basée sur les mécanismes de sémantisation, d'intégration et sur les aspects émotionnels, au centre desquels se trouvent les souvenirs définissant-le-soi. Aussi notre étude engage-t-elle à analyser ces composantes du Self au sein de réseaux, en connectivité fonctionnelle et anatomique.

**Mots-clés :** maladie d'Alzheimer, mémoire autobiographique, émotions, sémantisation, souvenirs définissant-le-soi, intégration, sémantique personnelle, Self-conceptuel, sens subjectif de soi, anosognosie, Self, modèle du Self de Prebble et al. (2013), IRM, volumétrie, VBM, cortex préfrontal médian

## Résumé en anglais

The present study aimed at studying autobiographical memory (AbM) in patients at early stages of Alzheimer's disease, as well as at analyzing the link between AbM and the Self components (as defined by Prebble et al., 2013), and finally, at investigating its neuro-anatomical correlates. The results we obtained confirmed AbM is damaged in patients with regards to episodic and emotional components, whatever the age of the memory. The deficit in episodic memory was associated with medial temporal lobe atrophy, with the left hippocampus seemingly involved in the temporal context of the memories and the right amygdala in the emotional component. Conversely, specificity of remaining emotional memories was relatively preserved, as well as semanticized memories, which rely on the temporal neocortex. In the context of the Self more generally, our results highlight a relationship between the conceptual-Self and autobiographical memories, through semanticization and integration processes, which allow the formation of the most abstracted forms of self-representations. Moreover, the subjective sense of Self appears as a prerequisite to all other Self components. Based upon a case study and a volumetric group study, we were able to show that the implication of the medial prefrontal cortex is common to all Self components, suggesting its key role for the subjective sense of Self. Our results point to a potential rehabilitation therapy based on reinforcing self-defining memories to strengthen the Self. This work will be completed by the study of functional and anatomical networks sustaining the Self.

**Key-words:** Alzheimer's disease, autobiographical memory, emotions, semanticization, self-defining memories, meaning-making, personal semantic, conceptual-Self, subjective sense of Self, Self, Prebble et al.'s model (2013), MRI, volumetry, VBM, medial prefrontal cortex