

UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR - STRASBOURG I

Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé

THESE

Présentée par Anne BOTZUNG

Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Louis Pasteur Strasbourg I

Discipline: Sciences médicales
Spécialité: Neuropsychologie

Apport de l'IRMf dans la compréhension des bases
neuroanatomiques de la mémoire autobiographique et de
la projection dans l'avenir

Soutenue publiquement le 22 décembre 2005 devant la commission d'examen
constituée par :

Directeur de Thèse : Mme Lilianne MANNING
Rapporteur Interne : Mme Marie-Noëlle METZ-LUTZ
Rapporteur Externe : M. Francis EUSTACHE
Rapporteur Externe : M. Bernard LAURENT
Examineur : M. Christian SCHEIBER
Examineur : M. Philippe CIUCIU
Membre Invité : M. Daniel GRUCKER

UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR - STRASBOURG I

Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé

THESE

Présentée par Anne BOTZUNG

Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Louis Pasteur Strasbourg I

Discipline: Sciences médicales
Spécialité: Neuropsychologie

Apport de l'IRMf dans la compréhension des bases
neuroanatomiques de la mémoire autobiographique et de
la projection dans l'avenir

Soutenue publiquement le 22 décembre 2005 devant la commission d'examen
constituée par :

Directeur de Thèse : Mme Lilianne MANNING
Rapporteur Interne : Mme Marie-Noëlle METZ-LUTZ
Rapporteur Externe : M. Francis EUSTACHE
Rapporteur Externe : M. Bernard LAURENT
Examineur : M. Christian SCHEIBER
Examineur : M. Philippe CIUCIU
Membre Invité : M. Daniel GRUCKER

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent en premier lieu au Pr. Lilianne Manning, qui a guidé et accompagné la construction de ce travail de thèse : merci pour la qualité et la pertinence de votre questionnement scientifique, votre enthousiasme à toute épreuve, votre soutien inconditionnel, votre disponibilité, mais aussi, pour vos qualités humaines. Merci avant tout de m'avoir donné goût à la neuropsychologie il y a plus de 6 années à présent !

Mes plus sincères remerciements vont également au Pr. Bernard Laurent qui a accepté de présider ce jury de thèse, aux Dr. Marie-Noëlle Metz-Lutz, Pr. Francis Eustache, Dr. Philippe Ciuciu, Pr. Christian Scheiber et Pr. Daniel Grucker qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail et d'être membres de ce jury de thèse.

Immense merci à toute la fine équipe, pour votre soutien et tous ces bons moments : Christine, Virginie, Nadine et Emilie. Clin d'œil particulier à Ekaterina, avec qui j'ai tout partagé (bureau, intérêt scientifique -et culturel !-, manips, soucis manips, sujets manips, doutes et questions mais surtout crises de rires et autres, pour ne citer que les meilleurs exemples !), ainsi qu'à Olivier, pour ta joie de vivre et toute l'aide que tu m'as apporté durant cette longue année : merci à tous les deux pour votre remarquable efficacité.

J'exprime toute ma gratitude au Pr. Bruno Will, pour son accueil chaleureux au sein de son laboratoire. Merci à vous tous, membres du LN2C, pour ces 4 belles années : Catherine, Christine, Alexandra, Julie, Anne, Karine, Elise, Brigitte, Natalia, Monique, Barbara, Hélène, Sarah, Christian, Jean-Christophe, Rodrigue, Philippe, Christophe, Samy, Olivier, sans oublier les anciens, Alexandra, Jeanette, Patricia, Alexandre, David, etc. Un grand merci également à l'ensemble des membres du CEPA, ainsi qu'au Dr. Alain Muzet, son directeur.

Je tiens à remercier le Pr. Daniel Grucker, pour son accueil au sein du laboratoire de Neuroimagerie in Vivo, Nathalie Heider, ainsi que les membres de l'équipe de neuroimagerie, pour le climat convivial qu'elles ont su y créer. Merci surtout à toi Corinne, pour ton incroyable gaieté, oreille toujours attentive, nos fous rires et

papotages divers... Merci aussi à Carlos, pour son aide précieuse lors de ma découverte de l'IRMf et de ses à-côtés !

Je témoigne bien entendu ma reconnaissance à toutes les personnes, patients et volontaires sains, qui ont bien voulu se prêter à nos expériences en IRMf.

Mille mercis à Anelise, Antoine et Bouchra, Anne et Mag, Céline et Diane, Caro, Franck, mes deux oncles et Gaby, ainsi qu'à tous, amis et proches, qui avez su jusqu'au bout me soutenir, me supporter et toujours porter un intérêt enthousiaste à l'avancement de ce travail !

Enfin, merci à toi Olivier, pour ta présence, ton aide et ton soutien durant ces longues années universitaires et plus encore ...

A mes Parents et Matthieu

RESUME

Sur la base de deux axes théoriques complémentaires, ce travail s'intéresse aux soubassements neuroanatomiques de la mémoire autobiographique et de la projection dans l'avenir.

Notre première expérience en IRMf (10 sujets), qui implique la remémoration de souvenirs personnels passés, confirme l'activation de réseaux neuraux largement distribués. Nos analyses par régions d'intérêt (ROI) indiquent un *flux temporel* antéro-postérieur des activations sous-tendant des étapes distinctes de la remémoration. Enfin, la procédure auto-rythmée nous permet d'estimer à environ six secondes la dynamique de construction du souvenir.

Notre seconde expérience en IRMf (10 sujets), en étendant l'implication du réseau neural sous-tendant l'évocation de souvenirs à celle de projets, fournit les corrélats neurofonctionnels du voyage mental dans le temps. Nos analyses ROI suggèrent toutefois une augmentation de l'activité préfrontale antéro-médiane et temporale médiane en fonction de l'implication du sujet.

Notre troisième expérience en IRMf (12 sujets) compare l'évocation de projets réels et fictifs. Les résultats confirment l'implication du processus hippocampique d'indexage des traces mnésiques passées dans l'évocation de projets. Ils suggèrent également l'existence d'un continuum en termes de contribution préfrontale antéro-médiane, en fonction de l'implication et de la cohérence personnelles du sujet.

Notre dernier volet en IRMf, l'étude des déficits sélectifs de mémoire autobiographique, inclut deux patients d'étiologies différentes. Les données obtenues confirment le potentiel de ce type d'études, pourtant limité à ce jour, dans notre compréhension de l'organisation des soubassements neuronatomiques de la mémoire autobiographique.

Nos résultats contribuent, en termes de corrélats neurofonctionnels, aux modèles de mémoire autobiographique les plus influents actuellement et lancent les prémises de l'étude des structures cérébrales sous-tendant l'implication de soi.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION GÉNÉRALE</u>	13
<u>CONCEPTIONS THÉORIQUES</u>	17
<u>1 - Mémoire autobiographique : Définition et modèle cognitif</u>	18
<u>1.1 - Modèle « multisystème » de la mémoire humaine, mémoire autobiographique et voyage mental dans le temps : les conceptions de Tulving</u>	18
1.1.1 - <u>Systèmes de mémoire et états de conscience</u>	20
1.1.2 - <u>Modèle structural actuel de la mémoire humaine</u>	23
1.1.3 - <u>Mémoire autobiographique, voyage mental dans le temps, et projection dans l'avenir</u>	26
<u>1.2 - Modèle architectural de la mémoire autobiographique</u>	30
1.2.1 - <u>Les contenus autobiographiques : une approche hiérarchique</u>	30
1.2.2 - <u>Construction des souvenirs autobiographiques : les processus de récupération</u>	33
1.2.3 - <u>Modèle d'intégrité de soi</u>	35
<u>2 - Neuroanatomie de la mémoire autobiographique : La recherche clinique</u>	36
<u>2.1 - Le lobe temporal médian et les théories de la consolidation</u>	36
2.1.1 - <u>Description anatomique du lobe temporal médian</u>	37
2.1.2 - <u>Modèle standard de la consolidation</u>	38
2.1.3 - <u>Théorie des traces multiples</u>	40
<u>2.2 - Néocortex postérieur et imagerie visuelle</u>	41
2.2.1 - <u>Remémoration du souvenir et imagerie visuelle</u>	41
2.2.2 - <u>Lésions des régions néocorticales postérieures et déficit de mémoire autobiographique</u>	42
2.2.3 - <u>Cas particulier : lésion de la région cingulaire postérieure</u>	45
<u>2.3 - Jonction fronto-temporale et récupération des souvenirs autobiographiques</u>	46
2.3.1 - <u>Amnésie rétrograde focale</u>	46
2.3.2 - <u>Exemples de cas</u>	46
2.3.3 - <u>Récupération des souvenirs anciens : l'hypothèse fronto-temporale</u>	47
<u>3 - Méthodes d'exploration fonctionnelle cérébrale et Neuroimagerie fonctionnelle de la mémoire autobiographique</u>	51
<u>3.1 - Méthodes d'exploration fonctionnelle cérébrale</u>	51
3.1.1 - <u>Electroencéphalographie et magnétoencéphalographie</u>	52

<u>3.1.2 - Tomographie par émission de positons et Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle</u>	53
<u>3.1.2.1 -Tomographie par émission de positons</u>	54
<u>3.1.2.2 -Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle</u>	56
<u>3.1.2.2.1 - Principe de détection des signaux et effet BOLD</u>	57
<u>3.1.2.2.2 - Paradigmes expérimentaux en blocs vs événementiels</u>	60
<u>3.1.2.2.3 - Prétraitements et analyses statistiques : approche SPM</u>	63
<u>3.1.2.2.3.1 - Prétraitement des images fonctionnelles</u>	63
<u>3.1.2.2.3.2 - Analyses statistiques</u>	65
<u>3.2 - Neuroimagerie fonctionnelle de la mémoire autobiographique : les études de neuroimagerie</u>	66
<u>3.2.1 - Mémoire épisodique</u>	67
<u>3.2.2 - Revue des études portant sur la mémoire autobiographique</u>	68
<u>3.2.2.1 - La contribution de Maguire et son équipe</u>	69
<u>3.2.2.2 - Le modèle neuroanatomique de Conway</u>	72
<u>3.2.2.3 - Théories de la consolidation</u>	74
<u>3.2.2.4 - Distinction événements génériques / spécifiques</u>	79
<u>3.2.2.5 - La jonction fronto-temporale</u>	82
<u>3.2.2.6 - Cas particulier : création expérimentale des événements à récupérer</u>	83
<u>3.2.2.7 - Conclusion</u>	84
<u>INVESTIGATIONS EXPÉRIMENTALES</u>	87
<u>4 - Expérience 1 : Etude des soubassements neuroanatomiques de la mémoire autobiographique</u>	88
<u>4.1 - Introduction</u>	88
<u>4.2 - Méthode</u>	90
<u>4.2.1 - Sujets</u>	90
<u>4.2.2 - Procédure</u>	90
<u>4.2.2.1 - Recueil des souvenirs autobiographiques</u>	90
<u>4.2.2.2 - Expérience en IRMf</u>	91
<u>4.2.2.2.1 - Matériel et stimuli</u>	91
<u>4.2.2.2.2 - Tâche de mémoire autobiographique</u>	92
<u>4.2.2.2.3 - Tâche de contrôle de décision sémantique</u>	93
<u>4.2.2.2.4 - Dessin expérimental</u>	94

4.2.2.2.5 - <u>Entretien post-acquisition</u>	95
4.2.2.2.6 - <u>Méthode d'acquisition des images (méthodes de scanning)</u>	95
4.2.2.2.7 - <u>Traitement des données</u>	95
4.3 - <u>Résultats</u>	98
4.3.1 - <u>Récupération des souvenirs autobiographiques</u>	98
4.3.1.1 - <u>Données comportementales</u>	98
4.3.1.2 - <u>Données IRMf</u>	99
4.3.1.2.1 - <u>Modèle complet</u>	99
4.3.1.2.2 - <u>Modèle réduit</u>	102
4.3.1.2.3 - <u>Comparaison entre souvenirs anciens et récents</u>	102
4.3.1.2.4 - <u>Analyses FRH</u>	104
4.4 - <u>Discussion</u>	105
4.4.1 - <u>Contribution des autres aires activées</u>	108
4.4.2 - <u>Comparaison entre les souvenirs anciens et récents</u>	111
4.4.3 - <u>Considérations méthodologiques</u>	111
5 - <u>Expérience 2 : Proposition d'étude des soubassements neuroanatomiques du voyage mental dans le temps</u>	113
5.1 - <u>Introduction</u>	113
5.2 - <u>Méthode</u>	115
5.2.2 - <u>Procédure</u>	115
5.2.2.1 - <u>Recueil des souvenirs passés et des projets</u>	115
5.2.2.2 - <u>Expérience en IRMf</u>	116
5.2.2.2.1 - <u>Matériel et stimuli</u>	116
5.2.2.2.2 - <u>Tâches expérimentales et tâche de contrôle</u>	116
5.2.2.2.3 - <u>Dessin expérimental</u>	117
5.2.2.2.4 - <u>Entretien post-acquisition</u>	118
5.2.2.2.5 - <u>Méthode d'acquisition des images</u>	118
5.2.2.2.6 - <u>Traitement des données</u>	118
5.3 - <u>Résultats</u>	120
5.3.1 - <u>Données comportementales</u>	120
5.3.2 - <u>Données IRMf</u>	121
5.3.2.1 - <u>Evocation des événements passés et des projets</u>	121
5.3.2.2 - <u>Comparaison entre évocation des événements passés et des projets</u>	123

5.3.2.3 - Analyses FRH.....	123
5.4 - Discussion.....	125
5.4.1 - Régions postérieures.....	126
5.4.2 - Cortex préfrontal	127
5.4.3 - Activations hippocampiques	128
6 - <u>Expérience 3 : Etude des soubassements neuroanatomiques de l'implication et de la cohérence personnelles</u>	132
6.1 - Introduction	132
6.2 - Méthode.....	133
6.2.1 - Sujets	133
6.2.2 - Procédure	134
6.2.2.1 - Matériel et stimuli.....	134
6.2.2.2 - Tâche d'évocation des événements futurs (projets réels).....	134
6.2.2.3 - Tâche d'évocation des projets fictifs.....	134
6.2.2.4 - Tâche de contrôle de décision sémantique.....	136
6.2.2.5 - Dessin expérimental	136
6.2.2.6 - Entretien post-acquisition.....	136
6.2.2.7 - Méthode d'acquisition des images	137
6.3 - Résultats	138
6.3.1 - Données comportementales.....	138
6.3.2 - Données IRMf	139
6.3.2.1 - Evocation des projets réels et fictifs.....	139
6.3.2.2 - Comparaison entre évocation des projets réels et fictifs	143
6.4 - Discussion.....	144
7 - <u>IRMf appliquée à l'étude des troubles mnésiques</u>	150
7.1 - <u>Etude 1 : Troubles de la mémoire autobiographique d'origine organique</u> ...	152
7.1.1 - Introduction : l'amnésie développementale.....	152
7.1.2 - Présentation du cas	154
7.1.3 - Evaluation neuropsychologique	155
7.1.4 - Expérience en IRMf	158
7.1.4.1 - Méthode.....	158
7.1.4.1.2 - Tâche de mémoire autobiographique	158
7.1.4.1.3 - Tâche de contrôle de décision sémantique	159
7.1.4.1.4 - Entretien post-acquisition.....	159

7.1.4.1.5 - Méthode d'acquisition des images	159
7.1.4.1.6 - Traitement des images	159
7.1.4.1.7 - Prétraitements	160
7.1.4.1.8 - Analyses statistiques	160
7.1.4.2 - Résultats	161
7.1.4.2.1 - Données comportementales	161
7.1.4.2.2 - Données IRMf	161
7.1.4.2.2.1 - Analyse individuelle : récupération des souvenirs autobiographiques	161
7.1.4.2.2.2 - Comparaison statistique entre la patiente et les sujets témoins	164
7.1.5 - Discussion	166
7.2 - Etude 2 : Troubles de la mémoire autobiographique d'étiologie non organique	169
7.2.1 - Introduction : l'amnésie psychogène	169
7.2.2 - Présentation du cas	174
7.2.3 - Evaluation neuropsychologique	174
7.2.4 - Expérience en IRMf	176
7.2.4.1 - Méthode	176
7.2.4.1.1 - Tâche de mémoire autobiographique	176
7.2.4.1.2 - Tâche de contrôle de décision sémantique	177
7.2.4.1.3 - Entretien post-acquisition	177
7.2.4.1.4 - Méthode d'acquisition des images	178
7.2.4.1.5 - Traitement des images	178
7.2.4.1.6 - Prétraitements	178
7.2.4.1.7 - Analyses statistiques	178
7.2.4.2 - Résultats	179
7.2.4.2.1 - Données comportementales	179
7.2.4.2.2 - Données IRMf	179
7.2.4.2.2.1 - Récupération des souvenirs autobiographiques	179
7.2.4.2.2.2 - Comparaison statistique entre l'évocation des souvenirs datant de la période « d'oubli » et ceux datant d'après 16 ans	181
7.2.5 - Discussion	184
<u>CONCLUSIONS</u>	188

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 193

INTRODUCTION GENERALE

La mémoire autobiographique est la composante mnésique qui permet la remémoration des souvenirs associés aux événements personnellement vécus et pouvant être référés à leur contexte spatio-temporel d'acquisition. Cette forme de mémoire semble faire l'objet, depuis quelques années, d'un regain d'intérêt. En effet, l'avènement récent des techniques de neuroimagerie fonctionnelle contribue actuellement à notre compréhension des substrats neuroanatomiques qui sous-tendent la mémoire autobiographique et son organisation. Les investigations en neuroimagerie portant sur cette composante de mémoire n'en sont pourtant qu'à leurs balbutiements, d'où l'intérêt certain d'un approfondissement des recherches. Tel est l'objectif général de ce travail de thèse, l'objectif plus concret étant d'accroître notre compréhension des structures cérébrales qui sous-tendent la capacité humaine du « voyage mental dans le temps » (Tulving, 2001 ; 2002).

Après la présentation des aspects théoriques, la partie expérimentale de ce travail de thèse s'articule en trois expériences en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) chez le sujet sain, ainsi qu'une investigation préliminaire menée chez deux patientes qui présentent un déficit sélectif de mémoire autobiographique. Toutes ces expériences ont été réalisées au Laboratoire d'Imagerie in Vivo (UMR 7004), qui dispose d'un imageur corps entier Bruker 2 Tesla, pourvu d'un insert pour imagerie rapide, exclusivement dédié à la recherche.

Le premier chapitre théorique introduit, dans un premier temps, le concept de mémoire autobiographique, tel que définit par Tulving (2001, 2002). Sur cette base, nous précisons les particularités de cette forme de mémoire, les relations qu'elle entretient avec les autres systèmes mnésiques, et de quelle manière elle sous-tend le voyage mental dans le temps. La présentation du modèle de mémoire autobiographique de Conway et Pleydell-Pearce (2000), sur lequel s'inscrit l'une de nos expériences, nous permettra de mieux comprendre la nature des représentations caractéristiques de la mémoire autobiographique.

Le second chapitre constitue une introduction aux bases neuroanatomiques de la mémoire autobiographique, à partir des conclusions issues de la recherche clinique, pour la plupart proposées avant l'utilisation des techniques de neuroimagerie

fonctionnelle. Son but est de décrire, sans prétendre être exhaustif, les modèles et hypothèses neuroanatomiques mis à l'épreuve par un certain nombre d'études de neuroimagerie fonctionnelle impliquant la récupération des événements issus de notre propre passé. Enfin, le troisième chapitre porte sur la description des principales techniques d'exploration du fonctionnement cérébral, en particulier l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, la seconde section de ce chapitre étant consacrée à la présentation, notamment méthodologique, des expériences de neuroimagerie passées, portant spécifiquement sur l'étude de la remémoration des souvenirs autobiographiques.

La **première expérience** en IRMf se base sur le modèle de mémoire autobiographique de Conway et Pleydell-Pearce (2000). Selon ces auteurs, les souvenirs autobiographiques seraient construits à partir d'une base de connaissances autobiographiques, le plus souvent, grâce à un processus génératif de récupération. Le cortex préfrontal gauche sous-tendrait ce processus de contrôle qui permet la construction des souvenirs au sein des réseaux postérieurs néocorticaux. Notre principal objectif est de vérifier, au moyen d'une expérience en IRMf, la distribution temporelle postulée par les auteurs, à savoir l'activation plus précoce du cortex préfrontal gauche par comparaison aux régions cérébrales postérieures. Pour ce faire, nous avons utilisé un outil statistique développé expressément pour ce travail, permettant d'estimer les réponses hémodynamiques à différents stimuli, au sein de différentes régions d'intérêt. Par ailleurs, un point de controverse se dégage de la littérature publiée à ce jour, qui concerne la fenêtre temporelle allouée aux sujets pour évoquer leurs souvenirs autobiographiques. C'est pourquoi, le dessin expérimental utilisé, construit dans l'optique d'étudier dans un second temps les souvenirs autobiographiques résiduels chez des patients cérébro-lésés, comporte une adaptation à la vitesse de traitement individuelle, c'est à dire une procédure auto-rythmée. Elle permet aux sujets de gérer eux-mêmes la cadence de présentation des indices de récupération et est utilisée, dans cette expérience, pour résoudre la question de l'intervalle de temps nécessaire à l'évocation de souvenirs autobiographiques.

Selon Tulving (2001, 2002), la mémoire autobiographique se rapporte à un système neurocognitif unique qui sous-tend une capacité fondamentale, typiquement humaine : le voyage mental à travers le temps. Cette capacité inclut non seulement la remémoration d'événements passés, mais aussi, la possibilité de se projeter

mentalement au sein d'événements susceptibles de s'inscrire dans notre vie future. Cette faculté est indissociable du sentiment de continuité de tout individu entre son passé, son présent, et l'avenir vers lequel il tend. Ainsi, les événements issus de notre passé personnel fourniraient les bases nécessaires à la construction de possibles événements futurs. En prenant comme point de départ la théorie de Tulving (2001, 2002), notre **seconde expérience** en IRMf a pour objectif de mettre en évidence les bases cérébrales de l'évocation de souvenirs et de projets, afin d'identifier les similarités et différences existant entre ces deux composantes temporelles.

Notre **troisième expérience** en IRMf s'inscrit dans la continuité de la seconde expérience. Elle a comme principal objectif de confirmer l'implication du processus hippocampique d'indexage des traces mnésiques passées, dans le contexte de l'évocation de projets. Dans cette perspective, nous proposons de comparer l'évocation de projets dont l'occurrence est planifiée ou fortement envisagée dans un avenir très proche, à celle de projets qui ne sont pas réalisables dans la vie réelle, autrement dit, qui ne comportent pas de continuité subjective dans le temps. Sur la base de cette comparaison, l'hypothèse émise est celle d'une activité plus importante de l'hippocampe gauche lors de l'évocation de projets « réels », par comparaison à l'évocation de projets « fictifs ». Cette seconde condition devrait impliquer personnellement le sujet, mais ce, sans réelle pertinence quant au vécu personnel en termes de cohérence dans le temps. Par conséquent, la comparaison proposée dans cette expérience est en outre susceptible de nous aider à consolider nos connaissances quant au rôle joué par le cortex préfrontal médian et la région cingulaire postérieure, dont on connaît l'importance, sur la base de la littérature antérieure, dans les situations où le sujet est personnellement impliqué.

Le dernier volet de ce travail de thèse concerne l'**étude, en IRMf, des souvenirs autobiographiques « résiduels »**, chez des patients présentant des déficits sélectifs de mémoire autobiographique. Plus précisément, l'objectif de ce dernier volet est la visualisation des zones cérébrales de dysfonctionnement et des phénomènes de réorganisation de la fonction, lors de la remémoration de souvenirs passés. Le protocole d'étude utilisé est celui de notre première expérience en IRMf, qui, comme précédemment souligné, avait été mis en place dans l'optique d'étudier dans un second temps les souvenirs autobiographiques résiduels chez des patients. Ce protocole est

toutefois susceptible d'être modifié, du fait du déficit de mémoire autobiographique de ces patients. Deux patients ont à ce jour réalisé cette expérience en IRMf.

CONCEPTIONS THEORIQUES

1 - MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE : DEFINITION ET MODELE COGNITIF

1.1 - Modèle « multisystème » de la mémoire humaine, mémoire autobiographique et voyage mental dans le temps : les conceptions de Tulving

L'idée que la mémoire humaine ne peut être réduite à une entité unitaire n'est pas nouvelle. Les prémisses de la compréhension de la mémoire humaine en tant que faculté composite sont présentes depuis plus d'un siècle, comme en témoignent les écrits d'une part de certains philosophes, d'autre part des premiers psychologues expérimentalistes. A titre d'exemple, l'existence de trois formes de mémoire (« mécanique », « sensitive » et « représentative ») est postulée par Maine de Biran en 1804, tandis que William James distingue dès 1890, dans son ouvrage « *Principles of Psychology* », ce qu'il appelle « mémoire », qui concerne les informations de nature déclarative, du registre des « habitudes ». A partir des années 1960, les premières *dissociations* sont mises en évidence au décours des troubles de la mémoire consécutifs à des atteintes cérébrales. Les dissociations constituent une des méthodes privilégiées de la neuropsychologie clinique cognitive. Les dissociations simples se réfèrent à la présence d'un déficit aux tests qui évaluent un type ou système de mémoire, par exemple, alors que les performances aux autres tâches de mémoire sont relativement bien préservées. Les dissociations doubles correspondent, pour leur part, à la mise en évidence d'une dissociation simple, par exemple chez un patient (système A altéré, système B préservé), observée en miroir chez un second patient (système B altéré, système A préservé). Ce niveau de dissociation est incontestablement à l'origine d'un véritable progrès dans la compréhension de l'organisation de la mémoire humaine. C'est donc sous l'impulsion nouvelle de la neuropsychologie cognitive, quelques décennies plus tard, qu'on assiste à la structuration progressive de cette idée ancienne, de l'existence de différents systèmes de mémoire. Cette conception « multi-système » de la mémoire humaine, en particulier celle élaborée par Tulving, fournit à l'heure actuelle un cadre de recherche inestimable, tant à l'échelle clinique qu'à celle de l'ère nouvelle de la neuroimagerie fonctionnelle.

Le modèle décrit par Tulving se fonde, historiquement, sur la simple dichotomie entre systèmes de mémoire épisodique et sémantique (1972). Depuis lors, Tulving n'a

eu de cesse que d'enrichir son modèle, en précisant notamment la façon dont s'articulent les différents systèmes mnésiques hypothétiquement constitutifs de la mémoire humaine. Le terme « système de mémoire », introduit par Warrington (1979), est défini, à l'heure actuelle, comme une structure organisée, traitant une information donnée, en fonction de règles opératoires et de mécanismes cérébraux qui lui sont propres (Schacter et Tulving, 1994).

Clarifier la notion de mémoire épisodique, dans un premier temps, nous apparaît nécessaire. La définition de Tulving (2001 ; 2002 ; Wheeler et al., 1997) du système de mémoire qu'il qualifie encore volontiers aujourd'hui d' « épisodique », est celle d'un système neurocognitif unique, qui permet la remémoration consciente des souvenirs autobiographiques, accompagnée des caractéristiques phénoménologiques (perceptions, pensées, sentiments) présentes lors de l'expérience vécue, et contextualisée dans l'espace et le temps. Le concept de mémoire épisodique a beaucoup évolué, depuis sa définition initiale en termes d'apprentissage ponctuel, c'est-à-dire en référence à la façon dont elle est typiquement évaluée au moyen de stimuli de laboratoire (Tulving, 1972 ; 1983). Comprise dans ce sens, elle rend possible l'acquisition d'une information de type propositionnel, peu complexe (par exemple, les mots d'une liste), à un moment et dans un lieu particulier, ainsi que sa restitution ultérieure. Ainsi envisagée, la mémoire épisodique est encore sujette à de nombreux débats conceptuels. Par exemple, Moscovitch (1996) qualifie ce type de mémoire épisodique d'*associative* dans les situations où un indice évoque ou réactive un item lui ayant été préalablement associé. Conway (2001a) conçoit, quant à lui, ce versant de la mémoire épisodique en tant que période, s'étendant de quelques minutes à quelques heures, durant laquelle le sujet est capable de rappeler les événements juste survenus. Wheeler et al. (1997) soulignent enfin la possibilité de mise en œuvre de processus mnésiques non épisodiques (basés sur un sentiment de familiarité, cf. infra, paradigme R/K), dans l'apprentissage et la restitution de listes de mots.

Nous nous intéressons, dans ce travail de thèse, à la mémoire épisodique en référence à la définition actuelle de Tulving (2001 ; 2002). Sur la base des suggestions récentes de Gilboa (2004), nous adopterons dès lors le terme de mémoire autobiographique, en conservant toutefois l'appellation épisodique au fil de la

description du modèle de Tulving, naturellement, et pour désigner la mémoire épisodique en termes d'apprentissage ponctuel.

1.1.1 - Systèmes de mémoire et états de conscience

Le second apport théorique fondamental à accorder aux travaux de Tulving, qui s'ajoute à sa conception multisystémique de la mémoire humaine, réside dans la spécification du niveau de conscience associé à la récupération des informations mnésiques au sein des différents systèmes. La définition de différents niveaux de conscience en fonction de systèmes mnésiques distincts est proposée par Tulving dans un article publié en 1985 : *Memory and consciousness*. Cette publication a sans aucun doute contribué de façon majeure à l'évolution du concept de mémoire épisodique. En 1985, le modèle de Tulving comporte trois systèmes de mémoire qui rendent possible l'acquisition, la rétention et l'utilisation de connaissances. Il s'agit des systèmes de mémoire procédural, sémantique et épisodique. La nature des connaissances mnésiques, de même que les processus, diffèrent néanmoins en fonction du système concerné. La relation entre ces trois systèmes est hiérarchique : les systèmes supérieurs dépendent des systèmes inférieurs, chaque système possédant néanmoins ses propres particularités (figure 1). L'agencement « par emboîtement » de ces trois systèmes se fonde sur la base d'arguments ontogénétiques et phylogénétiques. Par exemple, le système épisodique constitue le niveau supérieur de la hiérarchie, dans la mesure où il correspond à la forme la plus évoluée de mémoire, se développant le plus tardivement chez l'enfant.

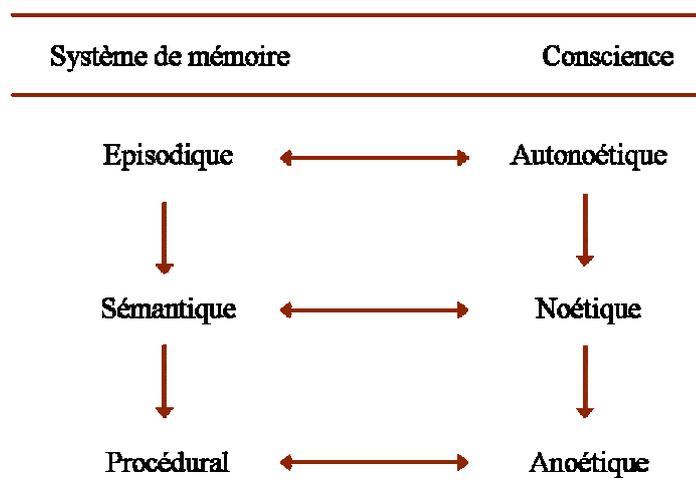


Figure 1. Systèmes de mémoire et niveaux de conscience associés (Tulving, 1985).

Mémoire procédurale et niveau de conscience « anoétique »

Le système de mémoire procédural permet l'apprentissage, le stockage et l'expression d'une large variété d'habiletés. Il est d'usage de distinguer l'apprentissage de procédures comportementales ou sensori-motrices (acquisition d'un savoir-faire) de l'apprentissage d'habiletés cognitives (acquisition de règles récursives nécessaires à la résolution d'un problème). Selon Tulving (1985), le système procédural se caractérise, lors de la mise en œuvre des connaissances procédurales, par une absence de conscience. Ce niveau de conscience dépend exclusivement du temps présent, dans le sens où les organismes ne peuvent répondre qu'à ce qui est directement présent dans l'environnement.

Mémoire sémantique et niveau de conscience « noétique »

Le système de mémoire sémantique se rapporte à l'acquisition, au stockage et à la restitution des connaissances sur le monde (faits, concepts, etc.) et des acquis scolaires (grammaire, règles mathématiques, etc.). Le contenu de cette mémoire est propositionnel, et son accès ne requiert pas de référence au contexte spatial et temporel d'acquisition. Selon Tulving (1985), la récupération des informations de nature sémantique implique un niveau de conscience « noétique », ce qui signifie que le sujet est conscient de posséder des connaissances sur le monde, sur des objets et événements, ainsi que sur les relations qu'ils entretiennent, même en l'absence de ces éléments (par exemple, « je sais que Strasbourg est la capitale européenne, et que la cathédrale se trouve à une distance de quelques centaines de mètres du quartier de la petite France »).

Mémoire épisodique et niveau de conscience « auto-noétique »

Enfin, la mémoire épisodique est associée à un niveau de conscience « auto-noétique ». Ce type de conscience est nécessaire à la remémoration des événements personnellement vécus, c'est une conscience de l'événement en tant qu'inscrit dans sa propre existence passée :

« C'est la conscience auto-noétique qui confère à la remémoration des événements passés sa couleur phénoménologique, et cette dimension qui distingue la remémoration des autres formes de conscience, telles que celles associées à la perception, les pensées, l'imagination ou encore le rêve ». (Tulving, 1985, p. 3). Ce niveau élaboré de conscience serait précisément à l'origine de l'émergence du système de mémoire

épisode autobiographique et confèrerait à ce registre mnésique toute sa singularité au regard des autres systèmes de mémoire (cf. infra).

Paradigme R / K

La distinction proposée quant à la nature de l'expérience subjective qui accompagne la récupération (conscience noétique *versus* auto-noétique) a donné lieu à la conception d'un paradigme d'évaluation, proposé par Tulving (1985), souvent utilisé dans le cadre d'épreuves de mémoire de reconnaissance. Le sujet doit juger du niveau de conscience associé à la reconnaissance d'items préalablement présentés en donnant une réponse R (*remember*, « je me souviens ») ou K (*know*, « je sais »). Les réponses R sont associées à l'expression de la conscience auto-noétique et correspondent de fait à une remémoration détaillée de l'expérience subjective, le sujet se rappelant des circonstances dans lesquelles l'item lui a été présenté. Les réponses K se réfèrent pour leur part à l'expression d'un niveau de conscience noétique et sont fournies par le sujet sur la base d'un simple sentiment de familiarité. Cette distinction est importante. En effet, même dans des situations peu complexes, de type reconnaissance ou apprentissage de mots dans une liste, le sujet peut : « soit se souvenir comme d'un événement de la présence de l'item dans la liste d'étude, soit savoir qu'il est apparu sans en avoir un souvenir précis, et donner dans les deux cas la bonne réponse » (Tulving, 2002, p. 4). Selon Gardiner (2001), les réponses R et K constitueraient des indicateurs de mesure fiables du niveau de conscience associé à la récupération en mémoire épisodique (réponse R) ainsi qu'en mémoire sémantique (réponse K). Les résultats issus d'études en neuropsychologie, à l'échelle comportementale chez le sujet sain, ainsi qu'en neuroimagerie, convergent aujourd'hui dans la mise en évidence d'une dissociabilité de ces deux types de jugement qui reflèteraient ainsi deux processus distincts de récupération en mémoire (Yonelinas, 2001).

Souvenirs autobiographiques et « sémantique personnelle »

Selon Tulving (1985), la mémoire sémantique se rapporte aux connaissances générales que nous possédons sur le monde. L'autobiographie d'une personne comporte, outre les souvenirs personnels d'événements singuliers, des connaissances personnelles détachées de tout contexte spatial et temporel. Ces connaissances font l'objet d'une récupération « noétique ». En 1988, Tulving rapporte le profil de déficit

mnésique d'un patient (KC) qui ne peut évoquer aucun souvenir autobiographique mais qui peut rappeler des connaissances personnelles passées. Sur la base de cette observation clinique, l'auteur suggère l'application de la distinction épisodique / sémantique au domaine de l'autobiographie. Cette distinction a été d'emblée largement acceptée (Kopelman et al., 1989), et l'est encore à ce jour (par exemple, Levine, 2004). Nous parlerons, dans la suite de ce travail, de « mémoire sémantique personnelle », en référence à Tulving (1988), ou plus simplement de la « sémantique personnelle » (Kopelman et al., 1989).

1.1.2 - Modèle structural actuel de la mémoire humaine

Les cinq systèmes de mémoire

A l'issue des dernières formulations théoriques, et sur la base de l'observation de dissociations entre les performances obtenues dans le contexte de tâches auxquelles contribuent les différents systèmes de mémoire, Tulving (1995) postule l'existence de cinq systèmes hiérarchiquement organisés depuis la base selon l'ordre suivant : système de mémoire procédurale ; système de représentations perceptives (SRP) ; système de mémoire sémantique ; système de mémoire primaire ou de travail ; système de mémoire épisodique (figure 2). Tulving (1995) a donc ajouté à son modèle initial deux systèmes supplémentaires.

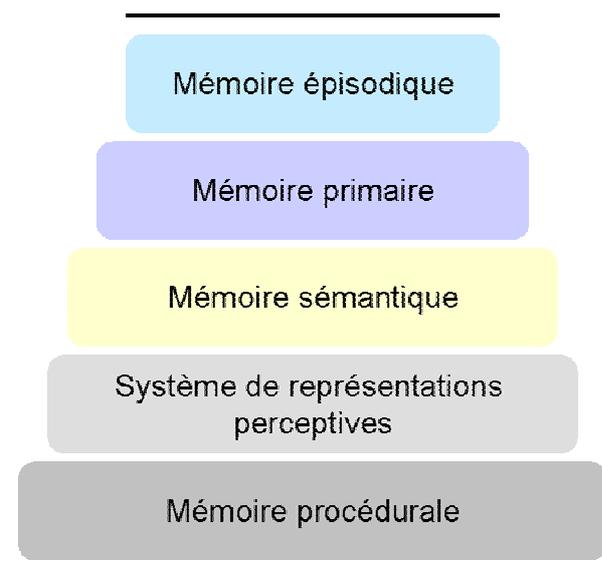


Figure 2. Modèle d'organisation hiérarchique : Les cinq systèmes de mémoire (Tulving, 1995).

Le système de représentations perceptives facilite l'identification *perceptive* de mots ou d'objets (cf. Schacter, 1996, pour une description précise de ce système et de ses différents sous-systèmes). Il rend compte des phénomènes d'amorçage, lesquels réfèrent à la facilitation du traitement ultérieur d'un item, sur la base de l'exposition préalable à l'item en question. Ce système opère à un niveau « pré-sémantique », c'est-à-dire sans accès conscient à la signification.

Contrairement aux quatre autres systèmes inclus dans le modèle, la mémoire primaire ou de travail n'est pas un système de mémoire à long terme : il correspond à un système de stockage temporaire et de manipulation des informations, nécessaires à la réalisation d'activités cognitives complexes. Une définition plus précise est fournie, entre autres, par Baddeley, qui décrit trois sous-composantes à ce système (cf. par exemple, Baddeley, 1994).

Relation entre les différents systèmes : le modèle SPI

A cette description structurale, Tulving (1995) ajoute la dimension fonctionnelle SPI (*Serial Parallel Independant*), qui vise à caractériser la nature des relations entre les différents systèmes, en fonction du processus mis en jeu. Ainsi, l'encodage de nouvelles informations à un niveau serait conditionné par l'intégrité des niveaux inférieurs (encodage *sérial*), les matériaux propres à chaque niveau seraient stockés en parallèle (stockage *parallèle*), tandis que la récupération des traces mnésiques de différentes natures, autrement dit contenues au sein des différents systèmes, s'effectuerait indépendamment des niveaux auxiliaires (récupération *indépendante*). L'ajout de la dimension SPI correspond à un souhait d'intégration d'un certain nombre de données neuropsychologiques jusqu'alors incompatibles aux précédents développements, telles que certaines dissociations observées dans les pathologies démentielles, ou dans des tableaux de déficits de mémoire consécutifs à des encéphalites herpétiques (cf. Eustache et al., 2000). Ainsi, le modèle prédit l'existence d'au moins deux types d'amnésies antérogrades (Tulving et Markowitsch, 1998) : a) l'acquisition d'informations de nature épisodique est déficitaire, tandis que l'acquisition d'informations sémantiques est préservée (par exemple, Stark et al., 2005 ; Vargha-Khadem et al., 1997 ; cf. chapitre 7) ; b) l'acquisition de ces deux types d'information est déficitaire. En ce qui concerne l'amnésie rétrograde, le modèle SPI peut rendre compte : a) d'un déficit simultané de la récupération d'informations épisodiques et sémantiques, b) d'une atteinte sélective de la

récupération en mémoire épisodique (par exemple, Markowitsch et al., 1993a ; Manning, 2002), c) d'une atteinte sélective de la récupération en mémoire sémantique (par exemple, DeRenzi et al., 1987). Si la dimension SPI octroie certes une plus grande flexibilité au modèle structural initial, certaines observations plus récentes, issues de l'étude de patients présentant une démence sémantique (Snowden et al., 1989), apportent une nuance au caractère exclusivement sériel du processus d'encodage en mémoire épisodique (Hodges et Graham, 2001). En effet, deux études distinctes (Graham et al., 2000; Simons et al., 2001) mettent en exergue une mémoire de reconnaissance préservée pour les objets et les visages (tant est qu'ils soient perceptivement similaires aux items présentés), ceci suggérant la possibilité d'un nouvel apprentissage épisodique dans le contexte d'un déficit des connaissances sémantiques. De nombreux constats basés sur des observations cliniques vont également dans le sens d'une relative épargne de la mémoire épisodique dans la vie quotidienne de ce type de patients (Hodges et Graham, 2001).

La classification de Squire et Zola-Morgan (1991)

Ces auteurs établissent une distinction entre une mémoire déclarative et une mémoire non déclarative. La mémoire déclarative est définie comme la mémoire des faits et des événements. Ce système englobe ainsi l'ensemble des informations mnésiques de type déclaratif, dont le contenu est accessible à la conscience. Toutefois, l'idée d'un système unique comportant des faits et des événements rend difficilement compte des dissociations entre mémoire sémantique et épisodique (cf. supra). Par ailleurs, la spécification de niveaux de conscience en fonction de la distinction épisodique / sémantique (Tulving, 1985) constitue un argument supplémentaire en faveur de l'existence de deux systèmes distincts. La mémoire non déclarative renvoie pour sa part à un ensemble hétérogène de capacités (habiletés et habitudes ; amorçage ; conditionnement classique ; apprentissage non associatif) qui s'expriment sans recours à la conscience. Par exemple, une habileté est acquise et restituée sans que le sujet ne puisse avoir accès au produit de l'apprentissage.

1.1.3 - Mémoire autobiographique, voyage mental dans le temps, et projection dans l'avenir

Comme nous l'avons vu, la mémoire autobiographique est conçue comme un système neurocognitif unique qui offre aux individus la possibilité de revivre mentalement l'expérience subjective telle qu'initialement vécue, accompagnée des détails phénoménologiques (perceptions, pensées, sentiments) présents lors de l'acquisition, et située dans son contexte spatial et temporel. Prise dans ce sens, la remémoration des souvenirs autobiographiques est possible grâce à l'expression de la conscience auto-noétique. Cet état de conscience particulier est indispensable à la possibilité que nous avons de voyager mentalement à travers le temps subjectif (Wheeler et al., 1997 ; Tulving, 2002). L'idée d'un voyage mental dans le temps concerne non seulement le fait de revivre nos expériences passées, mais également la possibilité de nous projeter au sein de nos expériences futures (Tulving, 2001 ; 2002 ; Suddendorf et Corballis, 1997 ; Wheeler et al., 1997). Le voyage mental dans le temps implique un voyageur (le « soi »), le sens subjectif du temps, et la conscience auto-noétique (Tulving, 2002). Ces trois composantes, fondamentalement associées au système neurocognitif « épisodique », et par conséquent au voyage mental dans le temps, lui confère son caractère unique.

Cette capacité de voyage mental dans le temps, autrement dit la faculté que nous avons de nous détacher de notre présent et de nous tourner mentalement vers le passé et vers l'avenir, constituerait une faculté proprement humaine. Selon Suddendorf et Corballis (1997), le voyage mental dans le temps constituerait un point de rupture entre l'Homme et les autres espèces animales. Le corrélat neurologique de l'émergence du voyage mental dans le temps en tant que faculté proprement humaine, et par conséquent l'argument phylogénétique en sa faveur, correspondrait à l'expansion des structures néocorticales, et plus précisément à l'accroissement disproportionné du cortex préfrontal (CPF) chez l'Homme, vis-à-vis des autres espèces animales (Suddendorf et Corballis, 1997), ainsi que des connexions réciproques qu'il entretient avec le reste du système nerveux central (Wheeler et al., 1997). En effet, le cortex préfrontal, constitue 3.5 % de la totalité du cortex chez le chat, 12.5 % chez le chien, 17 % chez le chimpanzé, et 29 % chez l'humain, soit près du tiers du volume cortical total (Fuster, 2001 ; 2002). Un parallèle peut être fait du point de vue de l'ontogenèse. En effet, le

cortex préfrontal correspond à la région cérébrale se développant le plus tardivement chez l'enfant. Certaines études, notamment morphométriques, ont permis de montrer que l'augmentation volumétrique de la matière grise préfrontale s'effectue à partir de la naissance, soit plus tard que celle des autres lobes cérébraux, l'atteinte du pic de cette augmentation semblant se situer entre l'âge de 4 et 12 ans (Fuster, 2002). Les premiers signes dénotant d'une capacité de voyage mental dans le temps chez l'enfant seraient justement perceptibles autour de l'âge de 4 ans (Howe et Courage, 1993 ; 1997 ; Wheeler et al., 1997), probablement grâce à l'émergence de la capacité de l'enfant de se détacher de l'influence du contexte présent (Suddendorf et Corballis, 1997), laquelle constitue une prémisse à la faculté d'une conscience de soi dans le temps subjectif. L'apparition tardive chez l'enfant, du voyage mental dans le temps, est un indice majeur du caractère unique que revêt le système de mémoire « épisodique », au regard des autres systèmes de mémoire (Tulving et Markowitsch, 1998 ; Tulving, 2002).

L'idée de l'existence d'une mémoire autobiographique et par conséquent du voyage mental dans le temps chez certaines espèces animales est présente mais demeure largement débattue (par exemple, Clayton et al., 2003a ; Morris, 2001 ; Suddendorf et Busby, 2003a). Les arguments les plus convaincants en la faveur de cette hypothèse proviennent d'études réalisées par l'équipe de Clayton et Dickinson avec une espèce d'oiseaux, les geais bleus de Californie (Clayton et Dickinson, 1998 ; 1999a ; 1999b). Ces oiseaux possèdent en effet des capacités relativement élaborées en ce qui concerne leurs comportements de cache de nourriture. Ces expériences montrent que les geais sont susceptibles de rappeler : a) le type de nourriture qu'ils ont préalablement caché (par exemple, périssable ou non), b) la localisation des caches en fonction du type de nourriture, et c) l'intervalle de temps qui sépare le comportement de cache de la recherche de nourriture qui s'y trouvait. Selon les auteurs, ces oiseaux seraient de fait capables de former et de rappeler un souvenir répondant aux critères du « quoi », du « où » et du « quand » (Clayton et al., 2001). Par ailleurs, le comportement des geais lors de la récupération de la nourriture au sein des différentes caches selon leur degré de périssabilité constituerait un indice de leur capacité de voyage mental dans le temps, dans la mesure où les oiseaux anticipent sur leur consommation de nourriture en fonction de plusieurs intervalles de temps (Clayton et al., 2003b). Ces données témoignent certes, chez les geais, de l'utilisation de leurs connaissances passées ainsi que d'une anticipation sur leur futur, mais en fonction des besoins nécessaires à leur

survie, soit dans un but motivationnel (Suddendorf et Busby, 2003b). Par ailleurs, la composante temporelle future du voyage mental dans le temps ne peut être réduite à un comportement anticipatoire (Suddendorf et Corballis, 1997). Ces résultats ne permettent pas de montrer une quelconque capacité, chez ces oiseaux, de se détacher du contexte environnemental présent, autrement dit, le doute subsiste quant à l'idée que ces animaux puissent posséder quelque chose de semblable à la conscience autoéotique (Suddendorf et Busby, 2003b), notion au cœur de la définition proposée par Tulving (2001, 2002) du voyage mental dans le temps.

Chez l'homme, les quelques données empiriques qui contribuent à l'idée d'un lien fort entre passé et avenir proviennent de deux sources distinctes : a) les études de cas uniques, b) les études comportementales visant l'étude du lien entre les caractéristiques phénoménologiques de l'évocation de souvenirs et de possibles projets.

Deux patients sont décrits dans la littérature. Le premier patient, KC (appelé NN dans la publication de 1985) a été étudié par Tulving (1985). A la suite d'un accident de motocyclette, KC a souffert d'un traumatisme crânien sévère et de l'atteinte consécutive de plusieurs régions cérébrales (cf. chapitre 5). L'évaluation neuropsychologique montre, outre une mémoire antérograde sévèrement déficitaire, une amnésie rétrograde profonde touchant sélectivement les souvenirs personnels. Ainsi, si la sémantique personnelle apparaît pour sa part préservée, KC ne peut rappeler aucun événement singulier issu de son passé personnel. Le patient se montre en outre incapable de se projeter dans l'avenir : il se trouve dans l'incapacité de prédire ce qu'il fera plus tard, le lendemain, etc. Il semble vivre dans un « présent permanent ». Sur cette base, Tulving (1985) conclut à une atteinte de la conscience autoéotique.

Le second cas rapporté dans la littérature est DB (Klein et al., 2002a ; 2002b). Cet homme a souffert d'une encéphalopathie anoxique à la suite d'une attaque cardiaque. La seule précision concernant sa lésion est qu'il s'agit d'une atrophie modérée, centrale et périphérique (Klein et al., 2002a). La mémoire antérograde est sévèrement touchée. Par ailleurs les auteurs mettent en évidence, de façon similaire au patient KC, un déficit massif de mémoire rétrograde pour les événements autobiographiques, tandis que la sémantique personnelle est relativement préservée. Sur la base de l'hypothèse que l'amnésie de DB pour ses souvenirs autobiographiques est susceptible de compromettre sa capacité de se projeter dans l'avenir, les auteurs ont proposé un questionnaire visant le recueil de 10 événements passés (par exemple, « qu'avez-vous fait hier ? »), et 10

événements futurs (par exemple, « qu'allez-vous faire demain ? »). Un déficit est noté tant pour les souvenirs passés que pour les projections futures. Les auteurs (Klein et al., 2002a) concluent, tout comme Tulving (1985), à l'atteinte de la conscience auto-noétique, et suggèrent l'importance que revêtent nos souvenirs passés dans notre capacité de nous projeter dans l'avenir.

D'Argembeau et Van der Linden (2004) ont pour leur part réalisé, chez le sujet sain, une série d'expériences comportementales dans le but d'étudier les caractéristiques phénoménologiques associées aux représentations mentales d'événements passés et de possibles projets. Les sujets doivent évoquer des événements passés et futurs à valence positive ou négative, à partir d'indices proposés par les expérimentateurs. Les variables mesurées étaient les suivantes : le contenu des événements ; les temps de réponse ; la distance temporelle ; les caractéristiques phénoménologiques (détails sensoriels), ces dernières fournissant des indices du sentiment d'expérience subjective associé à l'évocation des deux catégories d'événements. Les résultats montrent que le sentiment d'expérience subjective est présent lors de l'évocation des deux types d'événements. De plus, le sentiment d'expérience subjective semble être modulé par les mêmes facteurs : valence émotionnelle et distance temporelle. Ainsi, plus les événements passés et futurs évoqués sont temporellement proches et positifs du point de vue émotionnel, plus le sentiment d'expérience subjective associé à l'évocation est important. Selon les auteurs, les corrélations observées entre les deux catégories d'événements témoigneraient d'un lien fort entre la remémoration du passé et l'évocation du futur.

L'ensemble de ces observations tend ainsi à montrer que le voyage mental dans le temps inclut non seulement le passé mais également l'avenir, lequel ne pourrait qu'être envisagé sur la base de nos expériences passées. Les études visant l'étude du voyage mental dans le temps, et notamment du lien entre l'évocation de souvenirs et la projection dans l'avenir, sont à ce jour très peu nombreuses. Atance et O'Neill (2001) soulignent par ailleurs le manque de données concernant la nature des projections de soi dans l'avenir, ainsi que la nécessité d'une caractérisation plus précise de ce qu'ils appellent les « pensées épisodiques futures » (*episodic future thinking*), qui correspondrait à la capacité de se projeter dans le temps subjectif afin de « pré-expérimenter » un événement futur, par extension à la définition actuelle de la remémoration autobiographique et de l'expérience subjective qui l'accompagne. Les auteurs proposent, en prélude à la clarification du concept de projection dans l'avenir,

de distinguer par exemple les pensées futures épisodiques des pensées futures personnelles sémantiques (*semantic future thinking*). Nous pensons judicieuse l'idée d'une évaluation systématique de ces deux composantes de l'autobiographie future, chez les patients cérébro-lésés présentant des déficits de mémoire du passé, personnelle ou non, dans le but de mettre à jour d'éventuelles dissociations entre composantes futures épisodiques et sémantiques, et de mieux comprendre leurs relations avec leurs homologues passés.

1.2 - *Modèle architectural de la mémoire autobiographique*

Les conceptions de Conway et Pleydell-Pearce (2000) vont nous permettre d'aborder plus précisément la nature des représentations contenues en mémoire autobiographique, ainsi que les processus de récupération permettant l'accès à ces représentations. Le postulat fondamental attaché à leur modèle réfère au fait que les souvenirs autobiographiques sont des constructions mentales, dynamiques et transitoires, générées à partir d'une base de connaissances sous-jacente et ce, en fonction d'un modèle d'intégrité de soi. Ce modèle architectural de mémoire autobiographique a l'avantage de rendre compte des différents types de contenus constitutifs de cette base de connaissances autobiographiques, ainsi que des processus y permettant l'accès, d'autre part.

1.2.1 - Les contenus autobiographiques : une approche hiérarchique

Selon Conway et Pleydell-Pearce (2000), la base de connaissances autobiographiques comporte trois types d'informations, organisées hiérarchiquement en fonction de leur degré d'abstraction et de leur spécificité temporelle : les périodes de vie (*lifetime period*), les événements généraux (*general events*) et les événements spécifiques (*event specific knowledge*) (figure 3). Selon les auteurs, les souvenirs autobiographiques correspondent ainsi à différents patrons de représentations combinant ces trois types de connaissances en un ensemble cohérent.

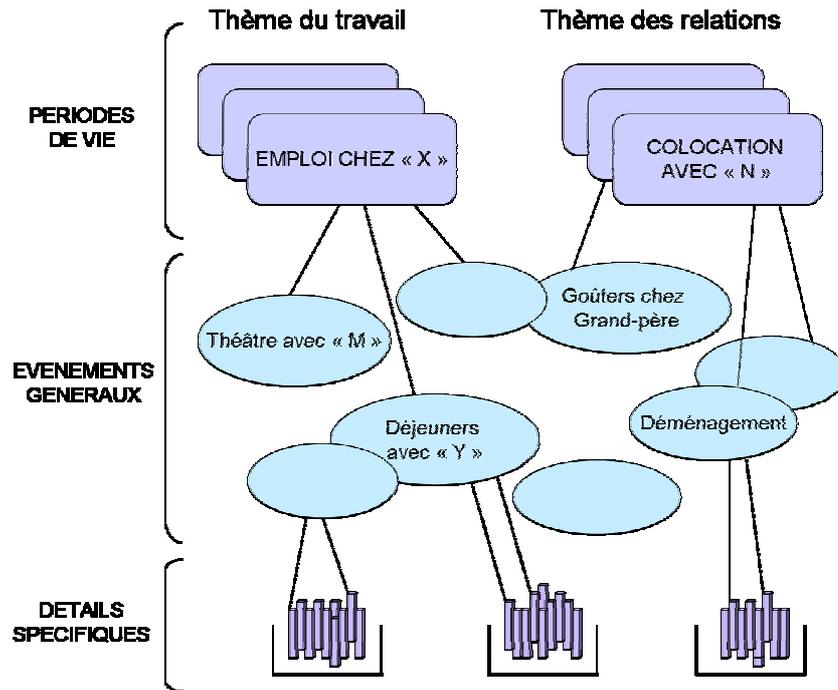


Figure 3. Base de connaissances autobiographiques dans le modèle de Conway : périodes de vie, événements généraux et détails spécifiques (Conway, 1996 ; Conway et al., 1999).

Les périodes de vie constituent le niveau le plus général de cette hiérarchie. Elles correspondent aux connaissances autobiographiques les plus abstraites, ainsi que les plus étendues dans le temps, se mesurant en segments de vie de quelques années. Ces structures de connaissances comportent, pour chaque période de vie, les principales informations associées aux personnes de l'entourage (amis, parents, collègues, etc.), aux lieux (habitation, lieu de travail, etc.), aux activités (passe-temps, travail, etc.), ainsi qu'aux sentiments. Une période telle que « quand j'étais à l'université » est susceptible de contenir des images génériques de professeurs, amphithéâtres, etc., des pensées sur d'éventuelles matières de l'époque (mathématiques, anglais, etc.), ainsi que des jugements sur une personne donnée (sa personnalité, ses goûts, etc.). Une période de vie peut également contenir des jugements plus ou moins détaillés sur soi (par exemple, effet positif ou négatif de tel événement). Les périodes de vie consistent ainsi en des modèles mentaux de soi, abstraits, relatifs à un thème général et délimités dans le temps (Conway, 2001a). Les différentes périodes de vie, bien que distinctivement représentées en mémoire à long terme, peuvent toutefois donner lieu à de multiples chevauchements temporels et être associées par ailleurs sous la forme d'une thématique commune (par exemple, le thème du travail inclut les périodes « premier emploi » et « emploi dans la

société X »). Les connaissances sur les périodes de vie sont susceptibles d'être utilisées pour accéder aux niveaux de connaissances plus spécifiques, en particulier celui des événements généraux.

Les événements généraux se situent au niveau intermédiaire. Ils sont plus spécifiques mais toutefois plus hétérogènes que les périodes de vie. Ils sont également plus proches de l'expérience sensorielle. Ils correspondent à des événements répétés (par exemple, « mes soirées au bord du lac »), à des événements étendus supérieurs à une journée (par exemple, « mon voyage à Marseille »), ou enfin, à des événements liés entre eux par un thème (par exemple « mon apprentissage de la conduite »). Ces trois catégories d'événements généraux, au même titre que les périodes de vie, sont ainsi localement organisées, et correspondent à des segments temporels beaucoup plus courts que les périodes de vie. Par ailleurs, si les périodes de vie peuvent orienter l'accès à des connaissances plus spécifiques tels les événements généraux, ces derniers semblent, quant à eux, indexer de manière privilégiée la récupération d'un souvenir autobiographique et optimiser ainsi la disponibilité de détails spécifiques (Conway, 2001a).

Par comparaison aux deux autres catégories de connaissances autobiographiques, le registre des événements spécifiques se caractérise par un haut degré de spécificité. Il consiste en un regroupement indifférencié d'épisodes précis -bénéficiant néanmoins d'une organisation temporelle-, uniques, proches de l'expérience sensorielle, et auxquels sont attachés les attributs sensori-perceptifs proches de l'expérience phénoménologique (détails, pensées, sentiments, etc.). Le rôle de l'imagerie mentale visuelle apparaît de fait fondamental dans l'accès à ce type d'information autobiographique (Brewer, 1986 ; 1996 ; Conway, 1996 ; cf. chapitre 2). De plus, l'accès à ces connaissances spécifiques apparaît inextricablement lié au sentiment d'expérience subjective (Conway, 2001a).

L'interaction entre ces trois domaines de connaissances est particulièrement importante lors de la construction du souvenir, autrement dit de son évocation. Les informations stockées en termes de périodes de vie fournissent une base d'indices qui permet d'indexer un ensemble d'événements généraux relatifs à une période de vie précise. A leur tour, les connaissances issues du niveau des événements généraux

facilitent l'accès aux événements spécifiques. Il s'agit, tout compte fait, d'un processus en « entonnoir », agissant du plus général au plus spécifique, reflétant bien cette conception hiérarchique de l'architecture des contenus autobiographiques, volontairement générés (cf. infra).

1.2.2 - Construction des souvenirs autobiographiques : les processus de récupération

Un souvenir autobiographique correspond à un patron stable de représentations, lequel est activé à partir de la base de connaissances autobiographiques, et typiquement constitué d'un événement général auquel s'ajoute une quantité variable d'informations détaillées (Conway, 2001a). Les souvenirs autobiographiques sont susceptibles d'être générés grâce à de deux types de processus : a) un processus de récupération dit génératif, intentionnel et contrôlé, b) un processus direct, qui est moins fréquent, automatique et involontaire. De fait, la construction mentale d'un souvenir autobiographique correspond le plus souvent à un acte intentionnel requérant du sujet qu'il se place en « mode de récupération » (*retrieval mode*, Conway et al., 1999, Conway et Pleydell-Pearce, 2000, Conway, 2001a). Cet état spécifique -que Conway et Pleydell-Pearce (2000) rapprochent de la conscience auto-noétique- se réfère justement à l'intention consciente du sujet de récupérer un souvenir singulier qui s'exprime par une recherche active d'informations particulières, nécessaires à la construction de ce souvenir.

Processus génératif de récupération

La réalisation de ce processus impliquerait trois étapes : a) une phase d'élaboration d'indices (par exemple, initiation d'un contexte de recherche), b) une phase de recherche d'informations, c) une phase d'évaluation / vérification du résultat de la recherche. Ce processus en trois étapes est itératif, en ce sens que plusieurs cycles de récupération peuvent s'avérer nécessaires avant l'accès aux événements spécifiques. Ainsi, si le dernier critère (évaluation / vérification) ne se satisfait pas du produit de la recherche, le processus est réitéré. Les arguments en faveur de la conceptualisation de ce processus complexe se fondent notamment sur la base d'un certain nombre d'études comportementales (par exemple, Haque et Conway, 2001) utilisant la méthode des mots indices, dérivée de Galton (1883) et adaptée par Crovitz et Schiffman (1974) en vue de

l'élaboration d'un test de mémoire autobiographique. Dans ce contexte, un mot indice est fourni oralement par l'expérimentateur au sujet, qui doit générer un souvenir autobiographique à partir du mot proposé. Conway et al. (1999) proposent une illustration de la mise en œuvre du processus génératif de récupération à partir du mot *cinéma* : « Quand suis-je allé souvent au cinéma ? » (= phase d'élaboration d'indice) ; « quand j'étais étudiant » (= accès à une période de vie) ; « j'habitais un foyer d'étudiants près de Russel square » (= information relative à cette période) ; « nous avons l'habitude d'aller au cinéma d'art » (= accès à un événement général) ; « je me revois être assis dans un fauteuil rouge spacieux en train de regarder *the spirit of Behave* » (= accès aux détails spécifiques, notamment sensori-perceptifs). Cette démarche intentionnelle de recherche active requiert du sujet un effort cognitif et une attention soutenue (« *effortfull* ») pour que les processus de contrôle sélectionnent et testent différents indices de récupération jusqu'à ce que le souvenir recherché soit obtenu. Le processus génératif de récupération, en particulier les stades 1 et 3, serait sous la dépendance de processus exécutifs superviseurs probablement situés au niveau des lobes frontaux (Burgess et Shallice, 1996 ; Conway, 1996 ; cf. chapitre 4). C'est précisément cette modulation par des processus de contrôle qui distingue le processus génératif du processus direct de récupération en mémoire (Conway et Pleydell-Pearce, 2000 ; cf. infra).

Processus direct de récupération

Ce second processus désigne la formation spontanée, autrement dit automatique, d'un patron de représentations autobiographiques à partir d'indices directement fournis par l'environnement externe. Ces indices sont le plus souvent sensori-perceptifs (par exemple, une odeur, un goût, un item particulier) et vont directement interagir avec le niveau le plus spécifique de la base de connaissances, rendant de fait superflue l'élaboration d'indices internes au sujet, telle qu'une période de vie. Par opposition au processus génératif, le souvenir se construit ainsi à partir des enregistrements sensori-perceptifs et phénoménologiques, auxquels se rattachent alors les événements généraux ainsi que la période de vie correspondants.

Dans les deux cas, un souvenir récupéré et maintenu de façon transitoire, résulte d'un profil d'activation stable et particulier des trois types de connaissances autobiographiques précédemment décrites.

1.2.3 - Modèle d'intégrité de soi

Conway et Pleydell-Pearce (2000) postulent l'existence d'une troisième composante associée à leur modèle de mémoire autobiographique : le modèle d'intégrité de soi (*working self*). Cette notion est dérivée des conceptions de Markus et Ruvolo (1989) et implique un ensemble actif comportant les croyances et buts actuels de l'individu. Cet ensemble de buts actifs serait susceptible d'influencer les processus d'encodage et de récupération générative des souvenirs autobiographiques. Dans le contexte de la construction intentionnelle d'un souvenir, les processus de contrôle seraient guidés par les plans et les buts actuels fixés par le sujet, dans l'objectif de maintenir son intégrité et la cohérence de ses états mentaux. Ainsi, l'accès conscient à des connaissances autobiographiques en discordance avec les buts actuels serait susceptible d'être inhibé. L'interaction entre la base de connaissances autobiographique et le modèle d'intégrité du sujet rendrait compte du fait que l'évocation d'un souvenir singulier est le fruit d'une reconstruction originale. Cet aspect n'a cependant pas bénéficié à ce jour d'appui expérimental, contrairement à la base de connaissance autobiographique et au processus de récupération générative, dont la validité théorique semble confortée par un modèle neuroanatomique (Conway et al., 1999 ; Conway et Pleydell-Pearce, 2000 ; cf. chapitres 3 et 4).

Une dernière remarque s'impose quant à la correspondance entre les conceptions de Tulving et le modèle de Conway et Pleydell-Pearce (2000). L'association entre événements spécifiques et généraux aboutit à une représentation, bien que revêtant un caractère transitoire, qui semble s'accorder à la notion de mémoire épisodique au sens de la définition actuelle de Tulving (2001 ; 2002 ; Wheeler et al., 1997), tandis que les périodes de vie et les événements généraux non associés à des détails spécifiques pourraient être considérés en terme de sémantique personnelle (Conway et Pleydell-Pearce, 2000).

2 - NEUROANATOMIE DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE : LA RECHERCHE CLINIQUE

Les aspects théoriques abordés dans le précédent chapitre montrent à quel point la mémoire autobiographique constitue un registre complexe de la cognition humaine. En corollaire, cette complexité implique, lors de la récupération de souvenirs autobiographiques, la contribution d'un réseau de structures cérébrales largement distribué avec, à son épice, le lobe temporal médian (Gilboa et al., 2005). L'analyse de différents profils de déficits de mémoire autobiographique, observés suite à l'occurrence de lésions cérébrales diversement localisées, est à l'origine d'hypothèses quant à l'importance d'un certain nombre de structures cérébrales dans les processus de récupération des informations mnésiques passées. Ces structures cérébrales correspondent plus particulièrement, outre le lobe temporal médian, au néocortex postérieur, ainsi qu'aux jonctions fronto-temporales. Comme précédemment mentionné, la littérature suggère une distinction majeure entre deux types d'amnésies rétrogrades : a) pour les souvenirs personnels passés, b) pour les connaissances factuelles (*episodic vs semantic retrograde amnesia*, Kapur, 1999). Le présent chapitre vise à décrire les principaux modèles et / ou hypothèses neuroanatomiques, proposés à partir de l'observation de troubles de mémoire autobiographique, sur la base desquels s'inscrivent un certain nombre d'études de neuroimagerie fonctionnelle portant sur la récupération des souvenirs autobiographiques (cf. chapitre 3).

2.1 - Le lobe temporal médian et les théories de la consolidation

L'importance du lobe temporal médian pour les fonctions mnésiques est soulignée dès 1957, sur la base de l'observation initiale du patient HM (Scoville et Milner, 1957). Ce patient, encore étudié à l'heure actuelle, présente une amnésie antérograde sévère, ainsi qu'un déficit rétrograde temporellement limité, suite à la résection bilatérale de la formation hippocampique (cf. Corkin, 2002, pour une revue détaillée). Les déficits de mémoire rétrograde consécutifs à des atteintes du lobe temporal médian (LTM) s'associent toujours, en effet, à des troubles sévères de la mémoire antérograde. A partir de cette époque, on attribue au LTM un rôle fondamental dans les processus d'encodage, de stockage et de récupération, au moins jusqu'à la consolidation complète des traces mnésiques au sein du néocortex temporal. Les cas d'amnésie rétrograde sont de fait centraux pour la compréhension du

processus de consolidation des traces mnésiques, autrement dit de leur devenir au cours du temps.

2.1.1 - Description anatomique du lobe temporal médian

Le LTM correspond à un ensemble de structures interconnectées de la face interne du lobe temporal : l'hippocampe proprement dit, le gyrus denté, le complexe subiculaire (subiculum, périsciculum, parasubiculum) et les cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique (figure 4).

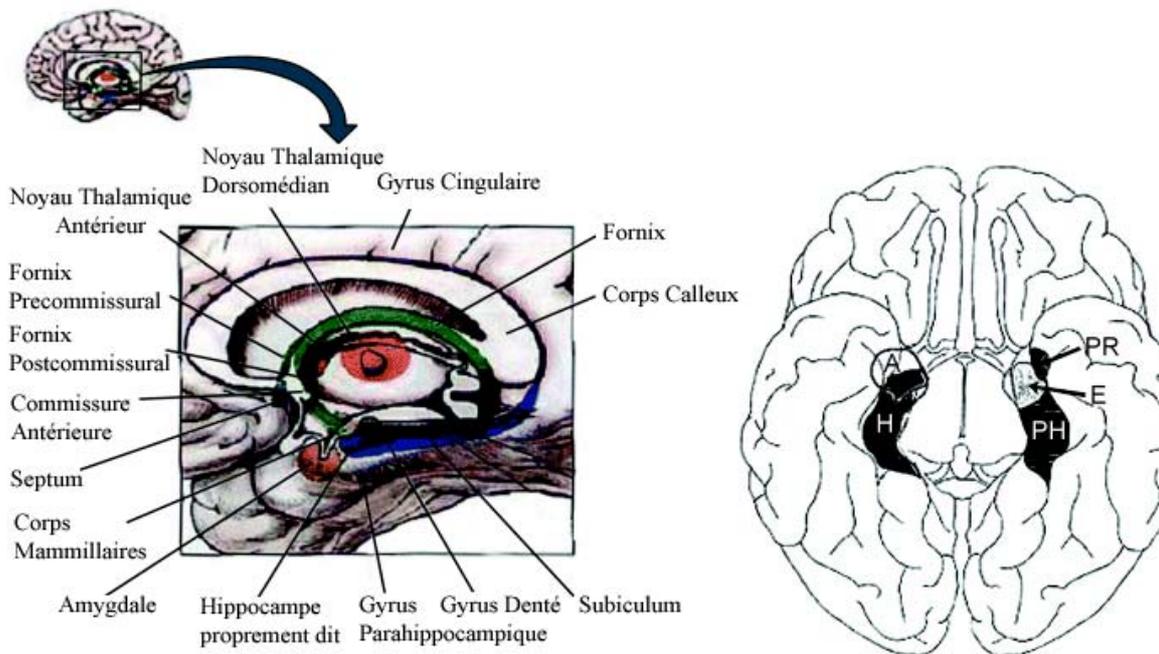


Figure 4. Figure de gauche : vue sagittale des différentes structures du lobe temporal médian et de leurs connexions. Figure de droite : structures du lobe temporal médian sur la face interne du lobe temporal. A, amygdale ; E, cortex entorhinal ; H, hippocampe ; PH, cortex parahippocampique ; PR, cortex périrhinal (adapté de Moscovitch et al., 2005).

Pour certains auteurs, le LTM est synonyme de complexe hippocampique (par exemple, Moscovitch et Nadel, 1999). Selon la terminologie de Amaral (1999 ; Lavenex et Amaral, 2000), l'*hippocampe* inclut l'*hippocampe proprement dit* (*hippocampus proper*, encore appelé corne d'Amon, CA1 à CA4) et le *gyrus denté*. Les cortex entorhinal et parahippocampique correspondent respectivement aux portions rostrale et caudale du gyrus parahippocampique. La formation hippocampique désigne un troisième regroupement qui inclut l'hippocampe, le

complexe subiculaire et le cortex entorhinal. Le terme « formation hippocampique » est cependant utilisé par d'autres auteurs en tant qu'incluant : a) l'hippocampe proprement dit et le subiculum (par exemple, Moscovitch et al., 2005), b) l'hippocampe proprement dit, le subiculum et le gyrus denté (par exemple, Reed et Squire, 1998). Afin de limiter les ambiguïtés, souvent présentes dans la littérature, nous conserverons pour notre part la terminologie proposée par Amaral (1999), également adoptée par d'autres auteurs (par exemple, Spiers et al., 2001).

Le LTM apparaît richement interconnecté avec le néocortex, et notamment les zones corticales de projection unimodales et les zones d'association hétéromodales (boucle cortico-hippocampique). Le néocortex envoie des projections efférentes principalement vers les cortex périrhinal et parahippocampique. Ainsi, la formation hippocampique ne reçoit que très peu d'entrées directes du néocortex. Le cortex entorhinal constitue le deuxième niveau de la boucle et projette ensuite ses efférences, à travers la voie perforante, vers le gyrus denté, l'hippocampe proprement dit et le subiculum. Les projections efférentes depuis l'hippocampe et le cortex entorhinal en direction des cortex périrhinal et parahippocampique puis vers les cortex d'associations uni- et poly-modaux sont largement réciproques aux connexions afférentes. En résumé, l'hippocampe est la zone de convergence la plus importante du LTM, et par conséquent il correspond au niveau le plus complexe d'intégration des informations polysensorielles (Lavenex et Amaral, 2000).

Il convient de préciser que l'hippocampe est également étroitement interconnecté à un réseau de structures du diencephale, avec lesquelles il forme le « système hippocampique étendu », qui inclut les régions suivantes : l'hippocampe, le fornix, les corps mammillaires et le noyau antérieur du thalamus (Aggleton et Brown, 1999 ; Aggleton et Saunders, 1997). L'ensemble de ce réseau intervient dans la consolidation des traces mnésiques.

2.1.2 - Modèle standard de la consolidation

Ce modèle est proposé par l'équipe de Squire (Alvarez et Squire, 1995 ; Squire, 1992 ; Squire et Alvarez, 1995) et s'inscrit dans la continuité de l'étude initiale du patron de déficit mnésique observé chez le patient HM (cf. supra). En accord avec le modèle standard, les structures du LTM (en particulier l'hippocampe, mais aussi les cortex adjacents) occupent une place cruciale en ce qui concerne : a) l'acquisition de nouvelles traces mnésiques, b) la

représentation temporaire de ces traces, dans les interactions entre l'hippocampe et le néocortex. Le processus de consolidation débute dès lors que les informations, initialement enregistrées au sein du néocortex, sont liées entre elles par l'hippocampe et les structures qui lui sont associées pour former une trace mnésique, laquelle correspond de fait à un ensemble de liens entre des neurones hippocampiques et néocorticaux. Ce liage initial implique des processus à court terme, durant de quelques secondes à tout au plus quelques jours (par exemple, McGaugh, 2000). Un processus de consolidation à long terme s'initierait alors immédiatement après. Cette étape correspond à une augmentation croissante de la force des connections neurales initialement formées entre le LTM et le néocortex. Au cours de ce processus, le LTM serait nécessaire au stockage et à la récupération de la trace de mémoire. La contribution du LTM diminuerait alors progressivement jusqu'à ce que la consolidation de la trace mnésique s'achève, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'elle soit représentée de façon stable et permanente, au sein du néocortex exclusivement. Ainsi, le LTM ne serait qu'un « dépositaire temporaire » du lien entre des traces de mémoire encodées dans les différentes modalités sensorielles, et ne serait en aucun cas responsable d'un éventuel stockage de ces informations à long terme.

De plus, selon le modèle standard, la mise en œuvre du processus de consolidation à long terme concerne l'ensemble des informations déclaratives, soit aussi bien les connaissances sémantiques que les souvenirs autobiographiques (cf. chapitre précédent, classification de Squire). Ce modèle permet d'expliquer d'une part, les quelques cas présentant une amnésie antérograde uniquement, consécutive à des lésions sélectives de l'hippocampe proprement dit, au niveau de CA1 (par exemple, cas GD, Rempel-Clower et al., 1996 ; Zola-Morgan et al., 1986), et d'autre part, les quelques cas présentant un déficit rétrograde temporellement limité, pour les souvenirs autobiographiques et sémantiques, résultant de lésions bi-hippocampiques (par exemple, Bayley et al., 2003 ; Fujii et al., 1999 ; Kapur et Brooks, 1999 ; Reed et Squire, 1998 ; Schnider et al., 1995). Cependant, le modèle standard rend difficilement compte d'un certain nombre de cas présentant une amnésie rétrograde s'étendant sur plusieurs décennies, voire sur la vie entière du patient (déficit plat) (par exemple, Warrington et Duchon, 1992), laquelle peut être en outre observée de pair avec une relative épargne de la mémoire sémantique (par exemple, Cipolotti et al., 2001 ; Steinworth et al., 2005), suite à des lésions affectant le LTM.

Deux types de critiques sont ainsi formulées à l'égard de la théorie standard, la première concerne la durée du processus de consolidation, et la seconde la nature autobiographique ou sémantique de l'information traitée à long terme par l'hippocampe.

2.1.3 - Théorie des traces multiples

Sur la base des critiques avancées à l'encontre de la théorie standard, une théorie alternative a été proposée par l'équipe de Nadel et Moscovitch (Fujii et al., 2000 ; Moscovitch et Nadel ; 1999 ; Nadel et Moscovitch, 1997 ; 2001 ; Nadel et al., 2000). Le point commun avec la théorie standard concerne le processus de liage initial, que les tenants de la théorie alternative préfèrent appeler « consolidation à court terme » ou « processus de cohésion » (par exemple, Fujii et al., 2000). Des codes sont ainsi créés entre des neurones du LTM, des structures néocorticales (notamment le cortex postérieur), et éventuellement de l'amygdale, « en charge » des aspects émotionnels de la trace mnésique. Ces codes relient entre eux les différents « fragments » de l'information, survenus plus ou moins simultanément au sein d'un même contexte spatial, et sont stockés au sein du LTM. L'ensemble des codes de liage inscrits dans le LTM, ainsi que les fragments d'information contenus au sein du néocortex, constituent la trace mnésique d'un événement spécifique. Contrairement à la théorie standard, une composante de stockage est présente à long terme au sein du LTM. Lors de la récupération d'un événement singulier, les codes de liage du LTM auraient pour rôle l'indexage des neurones néocorticaux, lesquels liés ensemble formeraient le contenu de la trace mnésique de l'épisode en question. Après l'étape initiale de consolidation à court terme, chaque réactivation du souvenir s'accompagne de la création d'une nouvelle trace mnésique, autrement dit de la création d'un nouveau code au sein des régions du LTM. Avec le passage du temps, certains événements autobiographiques seront voués à l'oubli, tandis que d'autres bénéficieront d'un nombre important de codes au sein du LTM et de liens en direction des structures néocorticales. Ainsi, le modèle postule l'augmentation du nombre de traces à mesure qu'un souvenir particulier est remémoré, le rendant moins fragile à l'occurrence de lésions minimales du LTM. Ce modèle peut ainsi rendre compte de l'observation des déficits de mémoire rétrograde limités temporellement lors de lésions peu étendues du LTM, et suggère un lien entre l'étendue de la lésion et la sévérité de l'amnésie rétrograde. Par ailleurs, il permet d'expliquer l'occurrence des troubles rétrogrades touchant plus sévèrement, voire sélectivement, la récupération des souvenirs autobiographiques, par comparaison aux connaissances sémantiques (par exemple, Cipolotti et al., 2001 ; Steinworth et al., 2005).

La principale critique formulée par les tenants de la théorie standard de la consolidation, à l'égard de la théorie alternative, relève du manque de transparence en ce qui concerne le tableau lésionnel de certains patients étudiés. Par exemple, Bayley et al. (2003) notent chez le patient VC étudié par Cipolotti et al., (2001), l'absence de mesures volumétriques (toutefois extrêmement bien documentées pour les structures du LTM) au niveau des structures néocorticales. D'après Bayley et al., (2003), ce type de données pourrait s'avérer important dans la mesure où les lésions du LTM présentées par VC résultent d'épisodes ischémiques, susceptibles de s'accompagner de lésions néocorticales discrètes. Pour leur part, les tenants de la théorie alternative (par exemple, Steinvorth et al., 2005) soulignent le manque de rigueur méthodologique de l'équipe de Squire lors de l'évaluation de la mémoire autobiographique, concernant notamment la quantification du nombre de détails associés aux souvenirs récupérés. Selon Steinvorth et al. (2005), les patients étudiés par Bayley et al. (2003), et possiblement d'autres, pourraient par conséquent n'avoir accédé qu'au niveau des « événements généraux », décrit par Conway et Pleydell-Pearce (2000 ; cf. chapitre 1).

Ces observations montrent bien à quel point, à l'heure actuelle, le débat reste ouvert. La neuroimagerie fonctionnelle des sujets sains constitue une source de données relativement nouvelle et complémentaire qui contribue également à alimenter le débat, quant au rôle de l'hippocampe, dans l'évocation des souvenirs autobiographiques (cf. chapitre 3).

2.2 - *Néocortex postérieur et imagerie visuelle*

2.2.1 - Remémoration du souvenir et imagerie visuelle

Des auteurs comme Brewer (1996) et Rubin (2005) insistent particulièrement sur deux aspects phénoménologiques centraux, associés à la remémoration des souvenirs autobiographiques. Le premier correspond au sentiment de l'individu de revivre l'expérience originale. Le second se rapporte au sentiment de l'individu quant à la véracité du souvenir. Ces aspects phénoménologiques sont spécifiques de la mémoire autobiographique, et la distinguent des autres systèmes de mémoire. Ces suggestions sont en fait extrêmement proches du concept de conscience auto-noétique proposé par Tulving (1985 ; cf. chapitre précédent). Selon Greenberg et Rubin (2003), les informations issues de toutes les modalités sensorielles, mais aussi l'émotion, le langage, la cohérence narrative, etc., sont susceptibles d'être associées à l'expérience consciente du souvenir. Cependant, parmi tous les composants

associés à la remémoration du souvenir, l'imagerie mentale visuelle (descriptive et spatiale) contribuerait de façon plus importante au sentiment qu'a l'individu de revivre l'expérience telle qu'initialement vécue (Rubin, 2005). Les images visuelles vivaces constituent, par ailleurs, une composante majeure des souvenirs flashes (*flashbulb memories*, Brown et Kulik, 1977), lesquels correspondent à des images mentales extrêmement précises, associées aux événements marquants survenus dans la vie de l'individu. Ainsi, l'accès à une image mentale visuelle constituerait une caractéristique indissociable du souvenir autobiographique (Brewer, 1986 ; 1996 ; Johnson et al., 1993).

Cette idée semble corroborée, à l'échelle comportementale, par les résultats obtenus récemment par l'équipe de Rubin (Rubin et al., 2003a ; 2003b ; Rubin et Siegler, 2004). Ces auteurs ont cherché à mesurer l'influence de différentes variables associées à la remémoration du souvenir (vivacité de l'imagerie visuelle, imagerie auditive, émotion, cohérence narrative) sur l'intensité du sentiment du sujet de revivre l'expérience passée et de son sentiment quant à la véracité de l'événement. Certains des résultats obtenus ont en effet permis de montrer le caractère prédictif que revêt la vivacité de l'imagerie visuelle (descriptive et spatiale) sur l'intensité des aspects phénoménologiques mentionnés (sentiment de revivre l'expérience et savoir que l'événement est vrai).

2.2.2 - Lésions des régions néocorticales postérieures et déficit de mémoire autobiographique

Les patients présentant des déficits mnésiques autobiographiques à la suite de lésions du lobe temporal médian (cf. sous-chapitre précédent) ont fait l'objet d'études nombreuses et détaillées. Dans ce cas, l'hippocampe ne peut plus exercer sa fonction de liage des fragments d'informations notamment perceptivo-sensorielles disséminées au sein du néocortex postérieur.

Rubin et Greenberg (1998) se sont, pour leur part, posé la question des conséquences d'une atteinte directe du néocortex postérieur sur la mémoire autobiographique. Pour y répondre, ils ont cherché, dans les données de la littérature, le profil de troubles mnésiques de patients présentant des déficits de traitement des informations de nature visuelle, suite à l'occurrence de lésions néocorticales postérieures ayant épargné, dans la mesure du possible, le lobe temporal médian. Par ailleurs, ces patients devaient satisfaire aux critères proposés par Farah (1984), utilisés pour caractériser les déficits de mémoire visuelle à long terme :

capacités perceptives préservées, trouble de la reconnaissance visuelle des objets (agnosie associative visuelle), incapacité de dessiner un objet de mémoire ou de décrire de mémoire les propriétés visuelles de cet objet, ce dernier critère témoignant d'un déficit d'accès au stock visuel mnésique à long terme. Rubin et Greenberg (1998) ont inclus les publications de onze cas à leur étude rétrospective, sur la base desquelles ils ont cherché à mettre en évidence, outre le déficit de traitement de l'information visuelle, la présence de déficits mnésiques antérogrades et rétrogrades (Rubin et Greenberg, 1998).

Au regard des profils étudiés, ils émettent trois prédictions. a) Un déficit au niveau du stock de mémoire visuelle à long terme est susceptible d'empêcher l'activation des circuits neuraux sous-tendant l'évocation des souvenirs autobiographiques. Par conséquent, la représentation mentale d'un événement singulier ne pourrait être initiée ou maintenue. b) Ces patients devraient souffrir, tout au plus, d'un déficit modéré de mémoire antérograde, autrement dit, de montrer des capacités de compensation quant à la formation de souvenirs après l'atteinte cérébrale et ce, grâce à l'intégrité des structures du LTM et du reste du néocortex. c) Du fait de la perte de l'information visuelle en tant que telle, le déficit rétrograde de mémoire autobiographique ne devrait pas montrer de gradient temporel, et devrait affecter les souvenirs s'étendant sur la vie entière du patient.

Si l'étiologie lésionnelle est variable (principalement : traumatismes crâniens, accidents vasculaires cérébraux, encéphalite), la plupart des lésions concernent les lobes occipitaux, le plus souvent de façon bilatérale. Pour trois cas, les auteurs notent, de façon additionnelle, une atteinte du cortex inféro-temporal et pour quatre autres patients, du cortex pariétal. Enfin, chez cinq patients, des signes d'atteinte du LTM sont présents (mais voir le cas LD, étudié par O'Connor et al., 1992, qui présente toutefois une lésion massive du LTM droit). En ce qui concerne ces derniers, dans la mesure où le déficit de mémoire rétrograde est plus sévère que le déficit antérograde, il semble peu probable, selon les auteurs, que l'atteinte du LTM suffise à rendre compte des troubles de la mémoire dans leur ensemble (Greenberg et Rubin, 2003 ; Rubin et Greenberg 1998). Les publications initiales incluses dans l'étude de Rubin et Greenberg (1998) mentionnent toutes la présence de troubles de la mémoire chez les patients étudiés. Cependant, sept études seulement rapportent avec précision le niveau de sévérité du déficit rétrograde vis-à-vis du trouble antérograde. Dans ce cas, le déficit rétrograde de mémoire autobiographique apparaît largement plus sévère que le déficit mnésique antérograde. Par ailleurs, quatre patients présentent un déficit rétrograde sévère, de surcroît en l'absence de gradient temporel (par exemple, O'Connor et al., 1992 ; Ogden, 1993). La

caractéristique commune à l'ensemble de ces patients correspondrait ainsi à l'incapacité (ou réduction de la capacité) de générer des images mentales visuelles des événements vécus avant l'occurrence de l'atteinte cérébrale.

Sur la base de ces résultats, Rubin et Greenberg (1998) ont suggéré l'existence d'une amnésie pour les souvenirs autobiographiques, secondaire à un déficit plus général de mémoire visuelle à long terme, provoquée par lésions néocorticales postérieures, qu'ils proposent d'appeler « amnésie spécifique au déficit de mémoire visuelle » (*visual memory-deficit amnesia*, VMDA, Greenberg et al., 2005a ; Greenberg et Rubin, 2003 ; Rubin et Greenberg, 1998). Un des patients inclus dans l'analyse réalisée par Rubin et Greenberg (1998), le cas MH, initialement étudié par Ogden (1993), constitue un exemple représentatif de cette forme d'amnésie. Ce patient a souffert d'un traumatisme crânien sévère résultant d'une chute de motocyclette. L'atteinte cérébrale touche principalement le cortex occipital bilatéral. Des déficits visuels sont présents : agnosie pour les objets, prosopagnosie, achromatopsie et perte de l'imagerie visuelle. L'amnésie rétrograde est dense et touche sélectivement la récupération des souvenirs autobiographiques. En revanche, les troubles de la mémoire antérograde sont modérés, notamment pour les souvenirs d'événements autobiographiques formés après l'accident. MH n'a aucune difficulté en ce qui concerne la reconnaissance des sons et peut, par exemple, reconnaître ses amis grâce à leurs voix. La récupération des événements survenus après l'accident implique, plutôt que des images visuelles, le rappel d'odeurs, de goûts, de sons et de sentiments. Ainsi, tandis que les événements datant d'avant l'atteinte cérébrale semblent avoir été encodés principalement sur la base des caractéristiques visuelles, MH semble pouvoir compenser son déficit de traitement de l'information visuelle par l'utilisation d'autres canaux sensoriels.

Une limite à apporter aux propositions de Rubin et Greenberg (1998) concerne le nombre réduit de patients satisfaisant aux critères initialement fixés les auteurs. La mise en évidence de déficits notables associés à la récupération de souvenirs autobiographiques, résultant de lésions dont la localisation apparaît restreinte, le plus souvent, aux territoires occipitaux, montre toutefois l'importance de ces régions lors de la remémoration autobiographique. Il est intéressant de noter que Conway (Conway et Fthenaki, 2000), notamment sur la base de deux études initialement incluses dans l'étude Rubin et Greenberg (1998 ; O'Connor et al., 1992 ; Ogden, 1993), ont émis l'hypothèse d'un lien causal entre les lésions occipitales et pariétales postérieures et le déficit d'utilisation de l'imagerie visuelle,

qui empêcherait l'accès au niveau de connaissance des événements spécifiques (*ESK*, Conway et Pleydell-Pearce, 2000 ; cf. chapitre 1).

L'ensemble de ces données suggère l'existence de troubles de la mémoire autobiographique secondaires à l'atteinte des processus de traitement visuel nécessaires à son intégrité. En corollaire, il est possible, dans les cas de déficit visuel, qu'un certain nombre de patients qui présentent, en plus, des troubles rétrogrades de mémoire autobiographique ne soient pas diagnostiqués.

2.2.3 - Cas particulier : lésion de la région cingulaire postérieure

La partie postérieure du gyrus cingulaire (ou région cingulaire postérieure) comporte deux subdivisions, à savoir, le cortex rétrosplénial et le cortex cingulaire (Morris et al., 2000) (figure 5). Le cortex cingulaire postérieur borde la partie caudale du cortex rétrosplénial, ce dernier entourant directement le splénium du corps calleux.

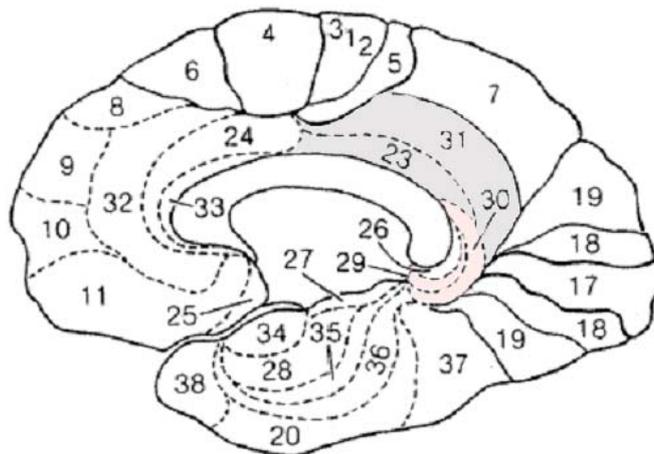


Figure 5. Représentation des aires cytoarchitectoniques de Brodmann : BA 29 et 30, cortex rétrosplénial ; BA 23 et 31, cortex cingulaire postérieur.

Un cas est décrit dans la littérature, par Gainotti et al. (1998), qui présente un déficit de récupération des événements personnels passés, consécutif à une atteinte tumorale du cortex rétrosplénial. Ce profil neuropsychologique fait figure d'exception. En effet, Valenstein et al., (1987) ont décrit un patient présentant des troubles de la mémoire rétrograde *et* antérograde des suites d'une lésion rétrospléniale résultant d'une malformation artério-veineuse, tandis que Rudge et Warrington (1991) mettent en évidence la présence de troubles mnésiques antérogrades exclusivement, chez un groupe de patients porteurs de tumeurs rétrospléniales.

Le trouble mnésique rétrograde de la patiente AP, décrite par Gainotti et al. (1998), touche sélectivement les souvenirs autobiographiques. Le déficit est temporellement limité, et concerne les dix années précédant l'évaluation neuropsychologique. La sémantique personnelle semble préservée. AP présente également un déficit de mémoire antérograde, mais qui, à l'inverse des patients étudiés par Rudge et Warrington (1991) et Valenstein et al. (1987), concerne uniquement l'apprentissage d'un matériel non verbal, en l'absence de déficits visuo-perceptifs. Sur cette base, les auteurs suggèrent le rôle d'interface du cortex rétrospécial, entre les processus de récupération mnésique et les processus visuo-spatiaux. Ainsi, l'atteinte de cette interface serait susceptible de compromettre la réalisation de deux types de tâches de mémoire : celles se basant sur l'utilisation de l'imagerie visuelle, autrement dit les tâches de mémoire autobiographique, et celles concernant le stockage mnésique du matériel non verbal.

2.3 - Jonction fronto-temporale et récupération des souvenirs autobiographiques

2.3.1 - Amnésie rétrograde focale

Le terme d'« amnésie rétrograde focale » (*focal retrograde amnesia*) est initialement proposé par Kapur et al. (1989), dans l'optique de caractériser les patients qui présentent des troubles mnésiques rétrogrades observés de façon disproportionnée aux déficits antérogrades, voire en l'absence de ces derniers.

Dans le contexte de l'amnésie rétrograde focale, l'atteinte de la composante épisodique de mémoire autobiographique est de plus susceptible d'être affectée sélectivement, ou du moins plus sévèrement que les connaissances sémantiques (Kapur, 1999 ; Kopelman, 2000 ; Kopelman et Kapur, 2001 ; Manning, 2002 ; Wheeler et McMillan, 2001). Quand l'amnésie rétrograde focale s'observe en l'absence de gradient temporel, et qu'elle s'inscrit au premier plan du tableau de déficits neuropsychologiques (par comparaison aux cas décrits par Rubin et Greenberg, 1998, pour lesquels l'amnésie rétrograde résulte d'un déficit plus général du traitement des informations de nature visuelle, cf. supra), les lésions, quelle que soit leur étiologie, touchent le plus souvent les régions temporales ou fronto-temporales.

2.3.2 - Exemples de cas

Un des premiers cas décrits est la patiente LT (Kapur et al., 1992). L'atteinte cérébrale résulte d'un traumatisme crânien sévère, est bilatérale, mais prédomine au sein de

l'hémisphère droit. Elle concerne les portions antérieures des lobes temporaux et du cortex orbito-frontal (figure 7). L'amnésie rétrograde est présente, tandis que la mémoire antérograde ne semble être que très légèrement touchée. LT ne peut rappeler aucun événement *contextualisé* datant d'avant l'accident. Si la mémoire sémantique personnelle est également atteinte, LT apparaît toutefois capable de rappeler quelques connaissances factuelles personnelles (lieux de vie, de vacances, etc.). La récupération des souvenirs autobiographiques formés après l'accident est entièrement normale, la patiente pouvant fournir sans aucune difficulté le contexte spatial et temporel, de même que des détails précis associés à l'expérience vécue.

Le patient ED étudié par Markowitsch et al. (1993a ; 1993b) s'avère fortement similaire au cas LT décrit par Kapur et al. (1992), tant du point de vue de l'étiologie et de l'atteinte cérébrale que de celui du profil de déficits mnésiques. La lésion cérébrale couvre les régions fronto-temporales de façon bilatérale, mais apparaît plus étendue au sein de l'hémisphère droit. Les performances de mémoire antérograde sont totalement préservées. En revanche, tout comme pour le patient LT, ED ne peut récupérer aucun souvenir d'événements *singuliers* survenus avant l'accident, tandis qu'il a néanmoins accès à quelques connaissances abstraites et factuelles qui concernent sa vie personnelle. La mémoire rétrograde pour les souvenirs formés après l'accident est intacte.

Un troisième cas est celui décrit par McCarthy et Warrington (1992), le patient RFR, pour qui l'atteinte cérébrale résulte d'une encéphalite herpétique et concerne les lobes temporaux antérieurs, mais de façon prédominante au sein de l'hémisphère droit. Si la mémoire sémantique au sens large apparaît bien préservée, le patient semble en revanche incapable de rappeler des événements spécifiques de sa vie personnelle passée.

Quelques cas sont décrits dans la littérature, notamment les patients étudiés par DeRenzi et al. (1987) et Grossi et al. (1988), pour lesquels l'amnésie rétrograde concerne de façon quasi exclusive les connaissances de nature sémantique, en conséquence d'une atteinte cérébrale respectivement temporale ou pariétale localisée dans les deux cas au sein de l'hémisphère gauche (cf. Markowitsch et al., 1999 et Yasuda et al., 1997, pour la description de cas similaires).

2.3.3 - Récupération des souvenirs anciens : l'hypothèse fronto-temporale

Sur la base de la description des profils cliniques tout juste mentionnés, en association avec la localisation et la latéralisation de leurs substrats lésionnels respectifs, Markowitsch

(1995) suggère l'importance de la région frontale antéro-latérale et du pôle temporal (jonction fronto-temporale), ainsi que de leurs interconnexions (lesquelles s'effectuent via un faisceau de fibres appelé le fascicule unciné), dans le contexte de la récupération d'informations passées (figures 6 et 7).

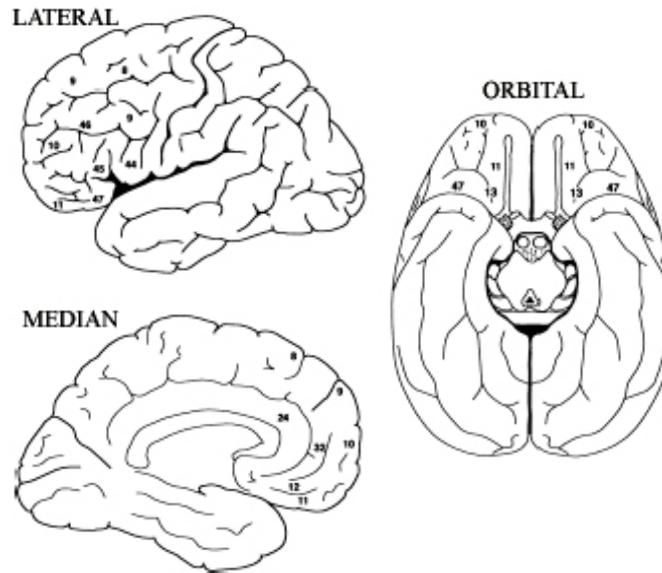


Figure 6. Vues latérale, médiane et orbitale du cortex préfrontal et aires de Brodmann associées : BA 44 et 47, cortex préfrontal antéro-latéral (ventro-latéral et inféro-latéral sont utilisés comme synonymes) (adapté de Fuster, 2002).

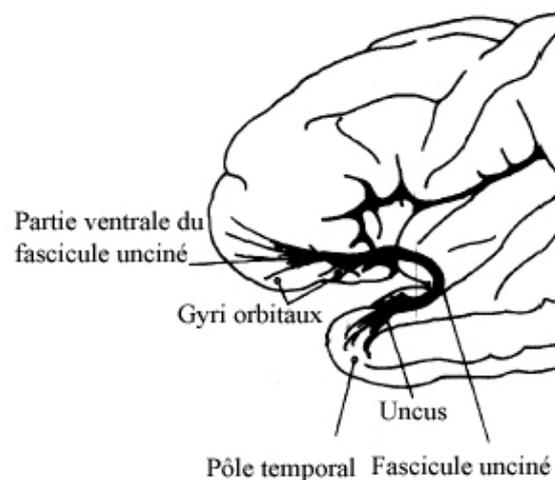


Figure 7. Vue latérale de la partie antérieure du cortex cérébral : régions frontale antéro-latérale et du pôle temporal (jonction fronto-temporale) reliées entre elles par le fascicule unciné (adapté de Markowitsch, 1995).

La jonction fronto-temporale ne sous-tendrait pas le stockage des traces mnésiques à proprement parler, mais exercerait un rôle de médiateur entre les processus de récupération initié par le cortex préfrontal, et l'information stockée au sein du néocortex postérieur, temporal, pariétal et occipital (Markowitsch, 1995 ; 1996 ; Kroll et al., 1997). Le rôle du cortex préfrontal, notamment dorso-latéral, est en effet connu dans le contexte de l'initiation du rappel d'informations mnésiques (par exemple, Jetter et al., 1986) et de leur organisation temporelle (Baddeley et Wilson, 1986 ; Stuss et al., 1994), et apparaît plus généralement associé aux opérations stratégiques de récupération (Kopelman et al., 1999 ; Kopelman et Stanhope, 1998 ; Levine et al., 2004). Le cortex antéro-latéral, pour sa part, fournirait les connections nécessaires aux sites de stockage des traces mnésiques passées (cf. section précédente).

Selon Markowitsch (1995), au sein de ce « système de récupération », la jonction fronto-temporale droite serait plus particulièrement impliquée dans le rappel des événements autobiographiques, tandis que son homologue gauche sous-tendrait préférentiellement le rappel des connaissances sémantiques. En cas de lésion cérébrale affectant la jonction fronto-temporale, l'hypothèse avancée, dans l'explication du déficit de mémoire rétrograde focale, est celle d'une déconnexion entre les structures préfrontales et temporales, qui empêcherait la récupération des souvenirs autobiographiques, dans le cas où la lésion prédomine à droite, et / ou de connaissances sémantiques passées, en cas de lésion prédominante à gauche. De façon similaire aux patients décrits dans la précédente section, l'acquisition de nouvelles traces mnésiques reposerait sur l'intégrité du lobe temporal médian (Markowitsch, 1995).

En résumé, l'atteinte combinée des régions frontales ventro-latérales et antéro-temporales provoquerait de manière privilégiée l'occurrence d'amnésies rétrogrades relativement focales. Les jonctions fronto-temporales droite et gauche permettraient, respectivement, la récupération des souvenirs autobiographiques et celle des connaissances sémantiques. Quelques patients présentant une perte totale d'accès aux souvenirs autobiographiques, dans le contexte d'une relative épargne des connaissances sémantiques, à la suite d'atteintes fronto-temporales prédominantes à droite, ont par la suite fait l'objet de publications (Calabrese et al., 1996 ; Kroll et al., 1997 ; Levine et al., 1998). Le profil de ces patients semble de fait confirmer l'hypothèse neuroanatomique formulée par Markowitsch (1995), quant au rôle joué par la jonction fronto-temporale droite lors de la récupération de souvenirs personnels passés. Des données cliniques complémentaires sont néanmoins susceptibles de nuancer cette hypothèse, et semblent notamment remettre en question l'idée

d'une « stricte » latéralisation de la jonction droite en tant que support de l'évocation des souvenirs autobiographiques. D'une part, si l'atteinte lésionnelle des patients mentionnés ci-dessus prédomine au sein de l'hémisphère droit, une atteinte additionnelle du pôle temporal et / ou du territoire fronto-temporal gauche est également présente. Par ailleurs, il existe au moins un patient, au sein de la littérature clinique passée, qui présente une amnésie rétrograde focale, spécifique aux événements autobiographiques et étendue dans le temps, consécutive à l'atteinte du pôle temporal, latéralisée exclusivement au sein de l'hémisphère gauche (Evans et al., 1996).

3 - METHODES D'EXPLORATION FONCTIONNELLE CEREBRALE ET NEUROIMAGERIE FONCTIONNELLE DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE

L'essor des techniques de neuroimagerie fonctionnelle constitue un progrès majeur, en ce qu'elles permettent de compléter, confirmer ou infirmer, les connaissances des bases neuroanatomiques de la mémoire autobiographique, obtenues jusqu'alors exclusivement au moyen des études lésionnelles (cf. chapitre précédent). Les études réalisées en neuroimagerie fonctionnelle sont un complément à ces dernières, grâce à l'enregistrement *in vivo* d'informations sur le fonctionnement cérébral normal.

3.1 - Méthodes d'exploration fonctionnelle cérébrale

Dans cette section, nous décrivons les principales méthodes de neuroimagerie utilisées dans le contexte de l'exploration du fonctionnement cérébral chez l'homme. Ces méthodes mesurent des manifestations physiologiques différentes, consécutives à l'activité de larges populations de neurones. Il est d'usage de distinguer deux catégories de techniques. La première, qui inclut l'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG), se caractérise par un fort pouvoir de chronométrie de l'activité cérébrale mais présente des lacunes en ce qui concerne la localisation de l'origine des signaux mesurés. A l'inverse, si la spécificité de la seconde catégorie, qui inclut la tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), correspond à son fort pouvoir de localisation de l'activité cérébrale, l'information qu'elle fournit demeure relativement statique, du moins par comparaison à l'EEG / MEG. Ces deux groupes de techniques apparaissent de fait plus complémentaires que compétitives.

Indépendamment de la technique, la méthode la plus utilisée d'investigation du fonctionnement cérébral est la méthode dite « d'activation cérébrale ». Elle se base sur la possibilité de manipuler de manière expérimentale certaines fonctions neurophysiologiques (par exemple, la mise en jeu de processus cognitifs), de façon concomitante à la mesure de l'activité cérébrale, susceptible d'induire des variations détectables d'activité, au sein de régions cérébrales ou de domaines temporels représentatifs.

Nous décrivons brièvement, dans un premier temps, en quoi consistent l'EEG et la MEG. Dans la mesure où l'IRMf est à la base de nos investigations, nous présenterons de

façon plus ample le second groupe de techniques. Le paragraphe consacré à l'IRMf nous permettra d'introduire les aspects liés à la conception des dessins expérimentaux, aux prétraitements des images, ainsi qu'à l'analyse statistique des signaux mesurés.

3.1.1 - Electroencéphalographie et magnétoencéphalographie

L'activité électrique cérébrale produit des modifications de champs électrique et magnétique, susceptibles d'être enregistrés de façon non invasive à la surface du scalp. L'EEG est une technique ancienne, les premiers enregistrements de l'activité électrique du cerveau humain datant en effet de plusieurs décennies (Berger, 1929). Cette technique n'a toutefois cessé d'évoluer, notamment en ce qui concerne la multiplication du nombre de capteurs, et son utilité est actuellement mise à profit dans bon nombre d'études de la cognition humaine.

Qu'il s'agisse de l'EEG ou de la MEG, l'activité détectée est macroscopique, autrement dit, elle correspond probablement à l'activation synchrone de plusieurs centaines de milliers de neurones.

En EEG, les fluctuations de champs électriques sont mesurées en termes de différences de potentiel entre des points distincts. On utilise pour cela plusieurs dizaines d'électrodes (jusqu'à 128 à ce jour) spatialement réparties de façon standardisée sur le scalp. La MEG utilise pour sa part un neuro-magnétomètre qui associe des bobines réceptrices de flux à des SQUIDS (*Superconducting Quantum Interference Device*). Les SQUIDS, ou dispositifs supraconducteurs à interférences quantiques, permettent d'amplifier les signaux magnétiques - très faibles, de l'ordre du femtoTesla (= 10^{15} Tesla, unité de mesure du champ magnétique). En pratique, contrairement à l'EEG, le nombre de capteurs des appareils MEG (de 100 à 300), positionnés dans une configuration de type casque, de même que leur arrangement spatial, sont directement fixés par les constructeurs.

Les mesures EEG ont dans un premier temps permis de préciser différents types d'activité cérébrale spontanée, associée par exemple aux états de vigilance, émotionnel ou cognitif des sujets. Cependant, les études sur la cognition humaine utilisent, le plus souvent, des méthodes de potentiel et champ évoqués (respectivement pour l'EEG et la MEG). Ces méthodes permettent de mesurer la réponse cérébrale synchronisée à un événement d'intérêt (par exemple, la présentation d'un stimulus visuel). Elles nécessitent, pour chaque position d'enregistrement, de moyenner les signaux obtenus en réponse à un nombre important de stimulations (une cinquantaine au moins). La réponse évoquée (potentiel ou champ) est

décrite selon trois caractéristique : la latence, la durée et l'amplitude. Dans les deux cas (EEG et MEG), les signaux enregistrés en surface sont issus des potentiels post-synaptiques, soit des courants dipolaires.

Le principal avantage de ces techniques est l'enregistrement des modifications électriques ou magnétiques de façon quasi concomitante à l'activité d'une population neuronale, autrement dit ces méthodes bénéficient d'une excellente résolution temporelle (i.e., le temps nécessaire à la mesure). De fait, les expériences en EEG et en MEG sont généralement conduites dans l'optique de mesurer la dynamique temporelle des phénomènes mentaux. En ce qui concerne la résolution spatiale, il est possible d'établir des cartes de distribution du potentiel électrique ou du champ magnétique en fonction des caractéristiques des signaux obtenus. La localisation de la source des signaux demeure toutefois imprécise. Si le pouvoir de localisation est dans un premier temps fonction du nombre de positions d'enregistrement utilisé, il relève également des possibilités de modélisation des sources dipolaires de l'activité, laquelle est fortement dépendante de contraintes établies a priori et dont la description dépasse largement le cadre de ce travail de thèse.

Dans le contexte de la mémoire autobiographique étudiée chez le sujet sain, seules deux études semblent avoir mis à profit l'utilisation de l'EEG (Conway, 2001b ; Conway et al., 2003). Les données obtenues sont néanmoins précieuses en ce qu'elles fournissent des informations quant à la dynamique temporelle du processus de récupération (cf. infra et chapitre 4).

3.1.2 - Tomographie par émission de positons et Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

Ces deux méthodes d'investigation du fonctionnement cérébral ont en commun le fait qu'elles se basent sur le postulat d'un couplage entre l'activité neurale (synaptique) et le métabolisme sanguin (Roy et Sherrington, 1890). Par opposition aux méthodes précédemment décrites, elles permettent la *visualisation* de modifications locales des paramètres vasculaires, tels que le débit, le volume et l'oxygénation du sang, associées à la mise en œuvre de processus, entre autres, cognitifs. On les qualifie volontiers de « méthodes indirectes », en ce sens que l'activité neuronale ne peut être étudiée autrement que par le filtre du couplage hémodynamique. L'utilisation de la TEP précède de quelques années celle de l'IRMf.

3.1.2.1 -Tomographie par émission de positons

Principe de détection des signaux

La TEP permet de localiser dans un espace tridimensionnel les accumulations locales d'un traceur radioactif injecté dans la circulation. Elle nécessite de fait l'utilisation d'un agent de contraste (substance dont la présence modifie les images enregistrées, afin de mettre en valeur le phénomène étudié) exogène à l'organisme. La particularité de ces traceurs est qu'ils émettent des positons lors de leur désintégration. Le choix du traceur utilisé est fonction des buts de l'expérience. Les études de cartographie des variations de débit sanguin régional, soit les études d'activation, utilisent préférentiellement l'eau radiomarquée (H_2O^{15}). Il s'agit d'une molécule d'eau dans laquelle l'oxygène 16 naturel est remplacé par de l'oxygène 15 émetteur de positons. L'instrument permettant la synthèse de ces molécules est le cyclotron. Plusieurs injections du traceur radioactif sont nécessaires au cours d'une expérience TEP. Une caméra à positons, positionnée autour de la tête du sujet, permet de déceler la présence de photons émis par les positons. On parle de radioactivité γ . Un système de détecteurs γ permet de localiser et quantifier la présence de l'agent radioactif. Ainsi, après diffusion au sein du tissu cérébral, l'eau radioactive se distribue dans les capillaires cérébraux en fonction du débit sanguin cérébral régional (DSCR). Elle se désintègre en émettant un positon qui après un bref parcours rencontre un électron du milieu. Cette rencontre aboutit à leur annihilation, laquelle donne naissance à l'émission en ligne droite de 2 photons γ , simultanément et dans deux directions opposées. Ces arrivées en « coïncidence » sont détectées par la caméra à positons, permettant la localisation du traceur, et par conséquent sa concentration locale. A l'issue du processus de reconstruction, qui correspond schématiquement au repérage du nombre d'annihilations produites en chaque point, une série de coupes contiguës sont obtenues, qui contiennent la valeur de la concentration des noyaux émetteurs, ainsi que leur localisation.

Principe de la comparaison entre tâches

Dans le contexte des études d'activation, la TEP est utilisée dans l'optique de corrélérer les variations locales de débit sanguin avec le déroulement d'un paradigme cognitif et / ou comportemental particulier. Du fait de la demi-vie du traceur, la détection des variations de débit sanguin dans le cerveau entier s'effectue sur une courte fenêtre d'observation (de 40 à 60 secondes). Les injections sont généralement répétées et les mesures effectuées sur le cerveau entier réitérées. Les mesures sont réalisées au cours de la

réalisation de tâches cognitives et / ou comportementales. L'étape suivante concerne la comparaison des mesures obtenues pour chacune des conditions (au moins deux) incluses dans l'expérience. Idéalement, les différents états correspondant aux différentes conditions, par exemple cognitifs, ne doivent différer que par une composante cognitive. Par exemple, une expérience visant la mise en évidence des régions spécifiques à l'identification de visages célèbres devrait comporter deux conditions, associées à la présentation visuelle de deux catégories de visages : la première, des visages célèbres (condition d'intérêt), la seconde, des visages inconnus (condition de contrôle). Ce principe, appelé « soustraction cognitive » (Donders et al., 1869 ; Petersen et al., 1988 ; Posner et al., 1988), s'applique à l'ensemble des études de neuroimagerie fonctionnelle comparatives, quelle que soit la technique utilisée. Ce principe repose sur les hypothèses suivantes : l'ajout d'une composante cognitive supplémentaire au sein d'une tâche n'affecterait pas le déroulement des processus préexistants (hypothèse d'additivité ou d'insertion pure), par ailleurs, la signature neurale de ce processus et le signal mesurable qu'elle engendre entretiendraient une relation linéaire (hypothèse de linéarité). Ces principes, du fait de leur trop grande simplicité, ont fait l'objet de nombreuses discussions (par exemple, D'Esposito, 2000 ; Friston et al ; 1996). L'approche comparative demeure néanmoins largement utilisée à ce jour.

Limites de la TEP

Du fait de la faible qualité des images de DSCR en TEP, une même tâche doit être répétée plusieurs fois chez un même sujet. Cependant, compte tenu de l'utilisation de substances radioactives, un maximum de 12 injections peut être réalisé chez un même sujet. L'injection intraveineuse d'un traceur radioactif rend la technique invasive, limite la répétition des tests chez un même sujet et la rend peu applicable à certaines populations d'individus (par exemple, des enfants). La résolution temporelle (quelques dizaines de secondes) équivaut au temps d'enregistrement du cerveau entier, autrement dit à la durée de la demi-vie du traceur dans l'organisme. Ce temps d'acquisition implique que l'état cognitif soit maintenu durant cet intervalle. Ce paramètre constitue un facteur grandement limitant dans la conception du protocole expérimental (cf. infra). Les appareils actuels permettent d'imager le cerveau entier avec une résolution spatiale de 4 à 5 mm. Du fait de ces limitations méthodologiques, l'utilisation de la TEP dans les études d'activation tend à être de plus en plus distancée par l'IRMf. Par exemple, sur la vingtaine d'études de

neuroimagerie cérébrale fonctionnelle portant sur la mémoire autobiographique, les six expériences réalisées en TEP correspondent pour la plupart aux plus anciennes (cf. infra).

TEP au repos et corrélations cognitivo-métaboliques

La TEP demeure toutefois la seule technique d'imagerie fonctionnelle permettant de visualiser la transmission neurochimique. Par ailleurs, la TEP qui étudie le métabolisme au repos rend possible l'obtention de données fort informatives du point de vue de la compréhension des processus cognitifs altérés chez certaines populations de patients, en particulier dans le contexte de pathologies dégénératives telle que la maladie d'Alzheimer (par exemple, Chételat et al., 2003 ; Reiman et al., 2004). La TEP au repos permet notamment de rendre compte de la consommation cérébrale de glucose (paramètre reflétant principalement l'activité synaptique) et de mettre en évidence, sur cette base, la présence de zones d'hypo- ou hyper-métabolisme secondaires à la perte ou à des modifications synaptiques. L'utilisation de la TEP au repos permet également d'établir des corrélations cognitivo-métaboliques, c'est-à-dire des liens entre des dysfonctionnements cérébraux et des troubles cognitifs. Cette approche est principalement développée par l'équipe de Eustache à Caen, qui l'utilise dans le but de mettre en évidence des relations entre l'atteinte cérébrale et la perturbation de systèmes de mémoire distincts (par exemple, Aupée et al., 2001 ; Desgranges et al. ; 1998 ; cf. Desgranges et al., 2004 et Eustache et al., 2001, pour revue). Par exemple, Eustache et al. (2004) ont récemment montré, chez des patients se trouvant au stade débutant de la maladie d'Alzheimer, la présence de corrélations positives entre des scores déficitaires de mémoire autobiographique et des dysfonctionnements métaboliques localisés au sein des régions préfrontales et hippocampiques.

3.1.2.2 -Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

L'IRMf est incontestablement la technique d'imagerie fonctionnelle qui connaît, à l'heure actuelle, les développements méthodologiques les plus importants ainsi que les applications les plus nombreuses en neurosciences cognitives. Un des avantages décisifs à l'utilisation de l'IRMf vis-à-vis de la TEP est qu'elle ne nécessite pas d'injection de produit de contraste (substance dont la présence modifie les images enregistrées, de sorte à mettre en valeur le phénomène étudié). Elle utilise les propriétés magnétiques des protons d'hydrogène contenues dans les molécules d'eau du corps humain, et permet d'imager les variations de débit, de volume et d'oxygénation sanguins au moyen de l'effet BOLD

(*Blood Oxygenation Level Dependant*, qui dépend du niveau d'oxygénation du sang (cf. Kwong et al., 1992 ; Ogawa et al., 1990 ; 1992). Par ailleurs, l'IRMf constitue une approche plus dynamique des activations cérébrales, en ce qu'elle permet l'enregistrement d'un grand nombre d'images, en continu, bénéficiant d'une résolution temporelle de quelques secondes.

3.1.2.2.1 - Principe de détection des signaux et effet BOLD

Principe de détection

L'IRMf constitue une application du phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN). Lors d'une expérience d'IRMf, le sujet est allongé dans un aimant à supra-conducteur (imageur corps entier de 1 à plusieurs Teslas). Le principe de l'IRM repose sur la détection de signaux de résonance des noyaux des atomes d'hydrogène. La RMN s'applique à tout noyau possédant un moment magnétique (appelé spin). Le noyau d'un atome d'hydrogène ne possède qu'un proton, qui se comporte comme un aimant, représentable sous la forme d'un vecteur appelé « moment magnétique ». Sous l'influence du champ magnétique terrestre, ces moments magnétiques s'orientent de façon aléatoire, mais sous l'effet d'un champ magnétique puissant (B_0), ils s'orientent parallèlement et majoritairement dans la direction de ce champ magnétique. L'orientation de ces moments magnétiques intervient une fois la tête du sujet placée dans l'imageur. Les moments magnétiques ne sont pas figés, mais en rotation (mouvement de précession) autour du champ B_0 . Une antenne de radiofréquence (RF) placée autour de la tête du sujet permet, par impulsion, de créer un champ magnétique B_1 tournant dans un plan perpendiculaire à B_0 , durant un temps très court mais toutefois suffisant pour écarter les moments magnétiques de l'axe B_0 . Les moments magnétiques vont ensuite retourner à leur position d'équilibre, en tournant autour de l'axe B_0 dans un mouvement de précession (dont la fréquence de rotation est appelée fréquence de Larmor) : ce phénomène correspond à la relaxation. Durant le retour à l'équilibre, les moments magnétiques émettent des radiofréquences enregistrées par l'antenne RF, desquelles on peut déduire deux composantes temporelles. La première constante de temps correspond à la relaxation longitudinale T_1 . Elle caractérise la vitesse de retour du moment magnétique dans la direction de B_0 . Ce signal est de l'ordre de plusieurs secondes. Cette caractéristique du signal est utilisée par les séquences d'IRM anatomique à haute résolution. La seconde constante de temps

correspond à la relaxation transversale T2 ou T2*. Très schématiquement, elle caractérise la vitesse de relaxation de la composante transverse des moments magnétiques, et dépend de mécanismes différents de ceux donnant lieu à la relaxation longitudinale, ayant pour conséquence des temps T2 et T2* beaucoup plus court que le temps T1 (de l'ordre de la dizaine de milliseconde). Le temps de relaxation T2 est spécifiquement obtenu dans le contexte des méthodes d'écho de spins. Le temps de relaxation T2* est celui mis à profit par les séquences d'imagerie EPI (*Echo-Planar Imaging*), méthode d'imagerie ultra-rapide actuellement la plus utilisée dans le contexte des études d'IRMf-BOLD (cf. infra), basée sur l'obtention de cartes de la distribution cérébrale des valeurs de T2*. On parlera d'images pondérées en T2*, dans le sens où c'est la valeur du temps de relaxation T2* qui est mesurée en chaque point. Les séquences EPI utilisent une technique dite d'« écho de gradient ». L'écho (temps d'écho, noté TE) correspond schématiquement à une copie de l'onde RF résultant du phénomène de relaxation, qui pour des raisons techniques ne peut être enregistré immédiatement. Cet écho est obtenu grâce à l'application d'un gradient au champ magnétique B0 qui permet d'accélérer puis réduire brutalement la vitesse de rotation de la composante transverse de l'aimantation. Le temps T2* est particulièrement sensible aux inhomogénéités magnétiques des aimants IRM, ainsi qu'à l'hétérogénéité de différents tissus (effet de susceptibilité magnétique).

Effet BOLD

Selon son état d'oxygénation, l'hémoglobine n'a pas les mêmes propriétés magnétiques : sa forme chargée en oxygène, ou oxyhémoglobine, est diamagnétique, tandis que la forme non chargée en oxygène, ou déoxyhémoglobine (dHb) contient des atomes de fer et est paramagnétique. C'est cette dernière qui fait office d'agent de contraste endogène, dans le contexte de l'IRMf, à l'origine d'effets de susceptibilité magnétique entre les secteurs intra- et extra-vasculaires. Des augmentations locales d'activité synaptique génèrent dans un premier temps, localement, des augmentations de consommation d'oxygène. A ce stade, la concentration en dHb augmente, car de l'oxygène lié à l'hémoglobine est dissocié de celle-ci pour être livré aux tissus. Secondairement, on observe une augmentation de débit et de volume sanguin cérébral régional qui vise à enrichir le réseau capillaire veineux en oxyhémoglobine (en effet, le compartiment artériel est saturé en oxygène), mais dépassant de loin les besoins locaux effectifs. Ceci entraîne une diminution relative de la concentration veineuse en dHb : ce

phénomène constitue la réponse BOLD. Ces diminutions sont à l'origine d'inhomogénéités du champ magnétique B_0 , qui réduisent les valeurs locales du T_2^* enregistrées dans le contexte des séquences EPI. Les signaux obtenus sont codés spatialement, coupe après coupe, au moyen de gradients de champ magnétique appliqués dans les trois directions de l'espace (x, y, z), le décodage spatial fournissant enfin une carte tridimensionnelle de l'ensemble du volume exploré. La réponse enregistrée est communément appelée « réponse hémodynamique ». Schématiquement, cette réponse évolue sur 16 secondes environ, et semble atteindre son pic maximum d'amplitude autour de 4 à 6 secondes (par exemple, Aguirre, et al., 1998).

Avantages et limites

Grâce aux séquences EPI, la résolution temporelle de l'image (qui correspond à la durée d'acquisition du volume image, ou temps de répétition, noté TR) est de l'ordre de 1 à 5 secondes pour obtenir une série de coupes couvrant le cerveau entier (contre quelques dizaines de secondes pour la TEP). La résolution spatiale est habituellement comprise entre 3 et 4 mm. La particularité de l'IRMf, à la différence de la TEP, est qu'elle utilise un agent de contraste interne à l'organisme. Cette caractéristique est fondamentale, en ce qu'elle rend cette méthode totalement non invasive, permettant la répétition des examens individuels dans un intervalle de temps limité, et de fait l'étude de processus dynamiques, susceptibles d'évoluer au cours du temps (apprentissage, influence d'un traitement, phénomènes de plasticité cérébrale, etc.). Par ailleurs, l'enregistrement d'un grand nombre d'images (de l'ordre de la centaine) constitue un atout majeur, vis-à-vis de la TEP, du fait de l'augmentation du rapport signal / bruit (ce rapport désigne la quantité de signal d'intérêt qu'il est possible d'extraire du bruit physiologique inhérent à l'organisme). Cet avantage permet d'exploiter les signaux à l'échelle individuelle.

Les principales limites liées à l'utilisation de l'IRMf sont de deux ordres. D'une part, le signal BOLD provient du compartiment veineux. La systématisation de la vascularisation veineuse cérébrale diffère de celle de la vascularisation artérielle. Le point limitant concerne l'absence de territoire de drainage veineux strictement superposable à un territoire cortical, au contraire de l'irrigation artérielle. Ceci peut être à la source de biais en ce qui concerne la localisation des activations, dans la mesure où une activation d'origine veineuse peut en fait être à une certaine distance de la zone

corticale activée (Segebarth et al., 1994). Par ailleurs, les images IRMf-BOLD sont sujettes à des artefacts. Une première source d'artefacts est liée à la sensibilité de ces images aux variations de susceptibilité magnétique, principalement au niveau des interfaces os-tissus, susceptibles de biaiser l'interprétation de certaines activations, ou non activations, notamment dans les régions du LTM et du cortex préfrontal orbital. Par ailleurs, les mouvements de l'encéphale durant un examen d'IRMf (générés par la respiration, les battements cardiaques ou les mouvements de tête du sujet) peuvent faire apparaître des zones d'augmentation du signal non corrélées à la tâche. Quand ces mouvements sont peu importants, il est toutefois possible de les corriger au moyen d'algorithmes spécifiques (cf. infra).

3.1.2.2.2 - Paradigmes expérimentaux en blocs vs événementiels

Le protocole expérimental est un point central dans les études de neuroimagerie fonctionnelle : il constitue un compromis entre les questions cognitives d'intérêt et les possibilités et limites de la technique d'imagerie utilisée. Les dessins expérimentaux (séquences de présentation des différentes conditions expérimentales et stimuli) utilisés dans le contexte de l'IRMf peuvent être classés en deux principales catégories : de type « bloc » ou « événementiel ».

De nombreux travaux réalisés en IRMf utilisent encore à ce jour des dessins expérimentaux en blocs, s'inspirant de ceux utilisés dans les expériences en TEP, dont la caractéristique est le maintien d'un état cognitif donné durant un intervalle de temps généralement compris entre 30 et 60 secondes. En TEP, l'utilisation de ce type de dessin apparaît directement conditionné par le temps d'acquisition d'une image (cf. supra). Dans leur version la plus simple, deux conditions expérimentales sont alternées : une condition dite d'activation, censée révéler le processus cognitif d'intérêt et une condition de contrôle qui respecte, dans la mesure du possible, les caractéristiques de la tâche expérimentale à l'exception du processus cognitif d'intérêt (Aguirre et D'Esposito, 1999). Chaque condition comporte ainsi des essais d'un même type (stimuli présentés ou tâches assignées au sujet) se succédant généralement toutes les 1 à 3 secondes. En termes statistique, la détection des activations correspond à la mise en évidence de différences significatives entre les réponses moyennes mesurées durant chacune des conditions (selon le principe de soustraction cognitive, cf. supra). La

présentation successive et rapprochée des différents essais, caractéristique de ce type de dessin expérimental, confère ainsi aux paradigmes en blocs un de ses principaux avantages, à savoir une haute puissance statistique. Ce pouvoir statistique est lié à l'exploitation d'une accumulation des réponses hémodynamiques, facilitant ainsi l'extraction du signal par rapport au bruit physique et physiologique (par exemple, Burock et al., 1998). La résolution temporelle relative à ce type de paradigme correspond à la durée d'une condition (en TEP) ou de l'époque expérimentale (en IRMf), soit quelques dizaines de secondes. L'utilisation de paradigmes expérimentaux en mode bloqué s'associe également à d'autres limitations, telle que l'impossibilité de randomiser la présentation d'essais issus de conditions différentes, et d'isoler les réponses aux différentes stimulations (par exemple, D'Esposito, 2000 ; D'Esposito et al., 1999).

L'avènement des paradigmes expérimentaux événementiels (*event-related*), qui tendent à se rapprocher de situations plus écologiques, permet depuis quelques années de contourner les limites associées aux paradigmes de type bloc. Cette méthodologie permet d'exploiter la résolution temporelle de l'IRMf grâce à la détection et à la modélisation des variations de signaux impulsionnels obtenus en réponse à des stimulations uniques, brèves et espacées dans le temps. Les réponses individuelles obtenues seront moyennées en fonction de la condition puis comparées entre elles. L'IRMf événementielle ouvre par conséquent la voie à de nouvelles perspectives en ce qu'elle autorise une plus grande flexibilité dans la conception du dessin expérimental et offre ainsi de nombreux avantages (Josephs et Henson, 1999). a) L'ordre des essais peut être randomisé et les essais de deux conditions différentes peuvent être entrelacés, ce qui permet de limiter l'occurrence d'éventuels biais d'influence générés par les essais précédents sur les essais suivants. b) Les événements peuvent également être catégorisés et / ou sélectionnés a posteriori sur la base des réponses comportementales du sujet (par exemple, réponse vraie ou fausse, item reconnu ou non). c) Les résultats obtenus sont désormais comparables aux résultats obtenus par le biais de techniques EEG. Les paradigmes événementiels constituent en effet un pré requis indispensable aux expériences visant le couplage direct entre ces deux techniques (par exemple, Düzel et al., 2001). De façon similaire aux protocoles expérimentaux cognitifs EEG, il devient possible de développer des paradigmes « *oddball* » (qui se caractérisent par la présentation d'événements qui violent le contexte prévalant, par exemple, Horovitz et

al., 2002). d) Enfin, l'occurrence d'apparition des événements peut être déterminée par le sujet lui-même. Ce dernier avantage est en fait à l'origine d'un cas particulier des paradigmes événementiels, appelée procédure « auto-rythmée » (*event-related self paced design*). Introduite dès 1997 par D'Esposito et al., elle demeure cependant relativement peu utilisée à ce jour. Son intérêt a pourtant été démontré à plusieurs reprises, par exemple dans le cadre d'études portant sur des fonctions mnésiques (Daselaar et al., 2001), de même qu'avec une population de sujets âgés (Daselaar et al., 2003). Une étude récente a par ailleurs mis en évidence une plus grande efficacité des intervalles auto-rythmés, par comparaison à des intervalles inter-stimuli (ISI) fixes, dans la détection d'activations localisées au sein du lobe temporal médian (Tieleman et al., 2005). e) Aujourd'hui, grâce au développement de nouveaux outils statistiques (par exemple, Ciuciu et al., 2003), la détection de réponses hémodynamiques corrélées à des stimulations ponctuelles permet une estimation plus précise de ces réponses, partant l'obtention d'informations en termes de forme, d'amplitude et de latence des différentes réponses (cf. chapitres 4 et 5).

Un important défi dans la conception et l'analyse des expériences réalisées en mode événementiel correspond à l'optimisation de l'estimation des réponses hémodynamiques consécutives à un événement (Dale, 1999). Du fait même de leur principale caractéristique (détection d'une réponse suite à l'occurrence d'une stimulation unique), les dessins événementiels ont pour conséquence une diminution du pouvoir statistique vis-à-vis des paradigmes de type bloc. L'estimation de la réponse hémodynamique peut toutefois être améliorée par le choix d'un intervalle inter-stimuli (ISI) adapté. De nombreuses études se sont intéressées à cet aspect, la distribution des ISI constituant un aspect critique de la conception du dessin expérimental. En référence à sa forme canonique, la réponse hémodynamique évolue sur une quinzaine de secondes, atteignant généralement son pic 4 à 6 secondes après le début de la stimulation, avant le retour à son état initial (cf. supra). Certains auteurs préconisent ainsi l'utilisation d'un ISI fixe d'au moins 10 secondes qui respecte l'évolution de la courbe hémodynamique, permettant d'éviter les chevauchements temporels entre les différentes réponses (par exemple, Bandettini et Cox, 2000). L'utilisation d'intervalles longs peut néanmoins avoir pour conséquence un « sous-échantillonnage » de la courbe hémodynamique, aspect notamment discuté par Miezin et al. (2000), pour qui le risque majeur serait l'absence de détection du pic de la réponse. D'autres études montrent

l'efficacité des intervalles courts et aléatoires (Dale et Buckner, 1997 ; Birn et al., 2002), ou distribués de manière stochastique (Josephs et Henson, 1999 ; Friston et al., 1999 ; Friston, 2000). De manière générale, si les ISI courts et de durée variable permettent d'une part d'augmenter le nombre d'événements par unité de temps, ils sont également susceptibles de limiter les éventuels confondants d'activation liés aux réponses d'anticipation et de préparation des sujets (Aguirre et D'Esposito, 1999 ; Friston, 2000). Enfin, outre la durée et la variabilité des ISI, certains suggèrent l'efficacité de l'introduction d'une désynchronisation entre la séquence d'acquisition des images fonctionnelles et la séquence de présentation des stimuli (par exemple, Dale, 1999), ce décalage permettant en effet un meilleur échantillonnage de la réponse hémodynamique.

3.1.2.2.3 - Prétraitements et analyses statistiques : approche SPM

L'utilisation de méthodes statistiques s'appliquant spécifiquement aux données d'imagerie fonctionnelle constitue une étape essentielle dans la localisation cérébrale des activités hémodynamiques associées aux tâches d'intérêt. A l'heure actuelle, le logiciel SPM, *Statistical Parametric Mapping*, développé par Friston et al. (*Wellcome Department of cognitive neurology*, 1995) demeure un outil de référence, largement utilisé au sein de la communauté des chercheurs en neurosciences cognitives. Ce logiciel permet d'une part la réalisation des différentes opérations de prétraitements des images fonctionnelles, d'autre part l'analyse statistique en tant que telle.

3.1.2.2.3.1 - Prétraitement des images fonctionnelles

L'objectif est d'introduire les volumes d'images fonctionnelles au sein d'une condition standard. Les trois étapes de prétraitement obligatoires conditionnent en effet la réalisation de l'analyse statistique.

Réalignement

Cette opération correspond à la correction des mouvements effectués par le sujet durant la séance d'acquisition. En effet, en dépit des moyens mis en œuvre pour limiter les mouvements de la tête, l'immobilité n'est jamais complète. Le réalignement de la série d'images fonctionnelles s'effectue à partir d'un volume de référence. Il s'agit le plus souvent du premier volume de la série individuelle

d'images. Cette opération nécessite 2 étapes. La première permet le recalage du volume i sur le volume de référence. Elle correspond à la détermination de la transformation rigide, calculée en utilisant six paramètres, qui correspondent aux translations dans les trois directions de l'espace, et les rotations selon ces trois axes. La seconde se réfère à la réalisation de cette transformation, grâce à l'application d'un filtre d'interpolation. Dans nos analyses (cf. partie expérimentale) nous effectuons uniquement la première étape en nous limitant à la création d'une image moyenne. Cette image moyenne, représentative de la série, sert de référence aux étapes ultérieures.

Normalisation spatiale

Cette étape permet d'assigner chaque voxel de l'image au sein d'un cadre anatomique de référence, tel que l'Atlas de Talairach et Tournoux (1988), mis à disposition dans SPM. Le logiciel SPM utilise comme modèle (*template*) un cerveau moyen de l'Institut Neurologique de Montréal. Les caractéristiques de contraste du modèle choisi doivent être similaires à celles des images de la série fonctionnelle. Dans le contexte des études IRMf-EPI, le modèle utilisé est par conséquent le « *template EPI* ». Dans un premier temps, des repères anatomiques sont utilisés pour localiser l'image dans un référentiel anatomique. Deux repères, la commissure antérieure (CA) et la commissure postérieure (CP) servent à définir trois plans : un plan horizontal CA-CP, et deux plans verticaux VCA et VCP. CA correspond à la nouvelle origine des images. Puis, une transformation rigide est utilisée dans le but de corriger les variations de positions et d'échelles. Enfin, une transformation élastique est nécessaire à l'obtention d'une correspondance précise entre l'image moyenne de la série fonctionnelle et le modèle utilisé, lui-même placé dans l'espace anatomique de référence.

L'étape de normalisation s'avère indispensable dans le contexte des études de groupe, en ce qu'elle permet de contourner la variabilité anatomo-fonctionnelle interindividuelle.

Lissage spatial

Le problème posé par les comparaisons multiples dans l'analyse paramétrique (cf. infra) suppose des corrections qui reposent sur la théorie des champs gaussiens

(cf. Friston et al., 1995, pour les fondements de cette théorie). Le lissage spatial désigne ainsi l'application d'un filtre de type « gaussien », qui permet de conformer l'ensemble des données à la théorie des champs gaussiens. Les filtres gaussiens tridimensionnels sont généralement d'une largeur à mi-hauteur de 4 à 8 mm.

3.1.2.2.3.2 - Analyses statistiques

Approche classique

Elle s'inscrit dans l'approche paramétrique mise à disposition par le logiciel SPM, dans le cadre du modèle linéaire généralisé (MLG), qui permet une inférence statistique voxel par voxel. Le modèle linéaire généralisé n'est autre qu'une équation qui exprime les évolutions temporelles des signaux des voxels en une combinaison de facteurs explicatifs (d'intérêt et de non intérêt), auxquels s'ajoute un terme d'erreur dont on suppose qu'il fluctue normalement. Cette approche nécessite la définition préalable d'un modèle prédictif de l'évolution des signaux susceptibles d'être induits par la tâche, et permet le rejet de composantes liées à des facteurs de non intérêt identifiés au préalable (par exemple, les dérives lentes du signal, les mouvements de tête du sujet). Plusieurs fonctions modèles sont mises à disposition dans SPM. Dans le contexte des dessins expérimentaux événementiels, la fonction modèle que nous utilisons pour nos analyses est la fonction de réponse hémodynamique canonique, qui tient compte des caractéristiques temporelles de la réponse hémodynamique mesurée en réponse à une stimulation ponctuelle. Une fois construit, le modèle fait l'objet d'une estimation au sens des moindres carrés, visant l'ajustement du modèle aux données (validée par un test de Fischer). Après constat d'une estimation correcte, l'hypothèse nulle est testée en contrastant le modèle sur une combinaison de variables d'intérêt, chacune étant affectée d'un facteur de poids β (vecteur contraste). Si la soustraction du contraste au modèle complet ne réduit pas de façon significative la variance du voxel considéré, l'hypothèse nulle est conservée (test de Student). L'hypothèse nulle est testée voxel par voxel, ou sur un ensemble de voxels, d'étendue k (cluster). Le rejet de l'hypothèse nulle s'effectue avec une valeur de T supérieure au seuil choisi par l'opérateur. Dans ce cas, les résultats s'expriment sous la forme de cartes d'activations statistiques (*Statistical Parametric Maps*, *SPMs*). La carte T ($SPM\{T\}$) obtenue pour un contraste donné peut être transformée en distribution Z ($SPM\{Z\}$). Ces cartes fournissent les scores des tests statistiques au

sein de chaque voxel. A chaque voxel est associé un point de coordonnées x, y, z qui définit sa localisation dans l'espace tridimensionnel de Talairach.

En ce qui concerne les analyses de groupes, deux approches sont possibles. La première, par effet fixe, n'intègre pas la variabilité existant entre les différents sujets de l'échantillon. Les effets spécifiques liés à l'individu sont ainsi éliminés de la variance des images, et l'erreur estimée à partir de la variabilité des résidus entre acquisitions. En théorie, les résultats de ce type d'analyse ne peuvent être extrapolés à la population échantillonnée. La seconde approche, par effet aléatoire, considère les sujets comme une variable aléatoire choisie au hasard dans la population. Dans ce cas, l'analyse comporte deux niveaux, d'une part les analyses individuelles (à effet fixe), à partir desquelles sont obtenues autant de contrastes T d'intérêt que de sujets dans l'échantillon, d'autre part l'analyse de groupe en tant que telle, qui inclut les contrastes T préalablement définis et pour laquelle l'erreur est estimée à partir de la variabilité entre individus. De fait, cette analyse permet en théorie l'extrapolation des résultats à la population (cf. Friston et al., 2002).

Analyses par région d'intérêt

L'intérêt à présent croissant pour ce type d'analyses est récent. Elles correspondent schématiquement à l'analyse du signal au sein d'une région d'intérêt donnée, définie par le chercheur, dont l'activation repose sur de fortes hypothèses a priori. Les régions d'intérêt (ROI) peuvent être obtenues de plusieurs façons : a) sur la base d'une image anatomique, obtenue individuellement pour chaque sujet, ceci ayant pour principal avantage de s'affranchir de l'étape de normalisation spatiale, b) à partir de bibliothèques proposant des délimitations préétablies (par exemple, Tzourio-Mazoyer et al., 2002 ; cf. chapitre 5), c) ou encore, en dessinant des volumes d'intérêt correspondant approximativement à la région d'intérêt (par exemple, des sphères), centrées sur un point de coordonnées donné.

3.2 - Neuroimagerie fonctionnelle de la mémoire autobiographique : les études de neuroimagerie

L'étude de la mémoire humaine, au moyen des techniques de neuroimagerie fonctionnelle, chez le sujet sain, s'inscrit à l'heure actuelle dans le cadre d'une conception

multisystème de la mémoire, et plus particulièrement celle de Tulving, en ce qui concerne notamment la distinction entre systèmes épisodique et sémantique. Ces dix dernières années, les cinq systèmes de mémoire décrits par Tulving (1995 ; chapitre 1) ont fait l'objet de nombreuses expériences, comme en témoigne l'édition récente d'un numéro spécial de *Neuropsychologia* (2003, Volume 41, Issue 3), spécialement consacré aux études de neuroimagerie de la mémoire humaine, sur la base des différents systèmes.

3.2.1 - Mémoire épisodique

La mémoire épisodique est un des premiers systèmes à avoir été étudié, et l'est encore largement aujourd'hui, au moyen de paradigmes empruntés aux études de laboratoire (encodage et rappel ou reconnaissance d'une liste de mots, de patrons visuels, etc.). De façon relativement consistante, ces études tendent à montrer l'activation du cortex préfrontal ainsi que du lobe temporal médian, lors de l'encodage et de la récupération d'informations épisodiques.

Très rapidement, sur la base des premières investigations réalisées à cette époque en TEP, Tulving et al. (1994 ; Nyberg et al., 1996) ont proposé un modèle d'asymétrie fonctionnelle du cortex préfrontal (CPF) en fonction du processus engagé (*Hemispheric / Encoding / Retrieval / Asymetry*, HERA). Le CPF gauche sous-tendrait préférentiellement le processus d'encodage en mémoire épisodique, et celui de récupération en mémoire sémantique. Le CPF droit serait pour sa part plus particulièrement impliqué lors de la récupération d'informations de nature épisodique (cf. Habib et al., 2003 pour des révisions mineures du modèle HERA, en fonction du matériel, verbal ou non verbal, utilisé). Dans la mesure où un certain nombre d'études ne semblent pas corroborer la distinction fonctionnelle postulée, le modèle HERA a soulevé de nombreuses critiques (par exemple, Owen, 2003). Par exemple, d'autres revues de littérature rapportent, dans le contexte de la récupération d'informations épisodiques, des activations du CPF souvent plus bilatérales que strictement latéralisées au sein de l'hémisphère droit (par exemple, Fletcher et Henson, 2001). Grâce à l'IRMf événementielle, à l'origine d'un affinement progressif des dessins expérimentaux utilisés, certaines études montrent pour leur part une augmentation d'activité du CPF gauche associée : à la récupération du contexte temporel d'encodage (paradigmes de mémoire de source, par exemple, Lundstrom et al., 2005 ; Nolde et al., 1998 ; Simons et al., 2005 ; Suzuki et al., 2002) ; à la récupération d'informations associées à des réponses R (paradigmes R / K, par exemple, Eldridge et al., 2000 ; Henson et al., 1999) ; ou encore, à la récupération

d'un matériel impliquant la mise en jeu d'efforts attentionnels plus importants au moment du rappel (par exemple, Cabeza et al., 2003 ; Ranganath et al., 2000). Enfin, l'asymétrie fonctionnelle postulée en fonction du processus par le modèle HERA ne semble pas confirmée, à ce jour, par la littérature lésionnelle (Owen, 2003).

Basée sur des études de neuroimagerie exclusivement réalisées en TEP (dans le but de s'affranchir des artefacts de susceptibilité magnétique), une revue de littérature centrée sur la localisation des activations hippocampiques le long de l'axe antéro-postérieur, a été proposée par Lepage et al. (*Hiper model : Hippocampal / Encoding / Retrieval*, 1998). Ces auteurs suggèrent une subdivision en fonction du processus impliqué. Ainsi, les processus d'encodage et de récupération dépendraient respectivement des parties rostrale et caudale de l'hippocampe. Il convient cependant d'être attentif à la valeur uniquement descriptive de ce modèle. Par ailleurs, tout comme le modèle HERA, un certain nombre de données ne semblent pas corroborer la distinction proposée. Par exemple, Greicius et al. (2003) ont montré l'implication des parties moyennes et postérieures de l'hippocampe associée tant à l'encodage qu'à la récupération d'informations épisodiques, dans le contexte d'une étude en IRMf prenant spécifiquement en compte les artefacts de susceptibilité magnétique.

Les études de mémoire épisodique ne cessent de se diversifier, misant par exemple sur l'utilisation de stimuli plus originaux, telles que des mélodies (Platel et al., 2003), ou encore, en introduisant des variables additionnelles, tel que le contexte émotionnel (par exemple, Erk et al., 2003 ; Maratos et al., 2001 ; Smith et al., 2005)

Néanmoins, ces stimuli demeurent l'objet d'une création expérimentale, et diffèrent de fait largement des souvenirs autobiographiques issus du passé propre d'un individu et ce, sur au moins quatre plans : a) en termes de délai s'écoulant entre l'encodage et la récupération ; b) du point de vue de la complexité du contexte d'encodage, incontestablement plus riche pour les souvenirs personnels passés ; c) en termes de pertinence personnelle, les souvenirs autobiographiques s'inscrivant en effet dans la construction de l'identité personnelle (Gilboa, 2004) ; d) en termes de signification autobiographique, dans le contexte des connaissances sémantiques (Denkova et al., soumis).

3.2.2 - Revue des études portant sur la mémoire autobiographique

Sans remettre en question l'utilité des études de mémoire épisodique, proches des conditions classiques de laboratoire, les études portant sur la récupération de souvenirs

autobiographiques constituent actuellement un cadre de recherche unique, fournissant l'opportunité d'une approche plus écologique. Une conséquence directe de cette particularité est la complexité associée à la mise en œuvre de telles expériences, qui impliquent le plus souvent, pour chaque participant, une préparation individualisée, d'où probablement le peu d'études publiées à ce jour. Ces études peuvent être catégorisées de plusieurs façons, nous avons trouvé, pour notre part, plus pertinent et lisible de les classer en fonction du cadre conceptuel dans lequel elles s'inscrivent (théories de la consolidation, distinction épisodique / sémantique) et / ou de l'équipe à leur origine.

3.2.2.1 - La contribution de Maguire et son équipe

Nous recensons six études publiées par Maguire et son équipe (Maguire et Mummery, 1999 ; Maguire et al., 2000 ; 2001a ; 2001b ; Maguire et Frith, 2003a ; 2003b). Si le protocole expérimental utilisé est commun à l'ensemble des expériences, les analyses effectuées diffèrent, et mettent de fait à jour des résultats complémentaires.

Ces études impliquent le recueil des souvenirs quelques semaines avant la session de neuroimagerie fonctionnelle, au moyen d'un entretien et d'un questionnaire complété par le sujet. Ce dernier doit fournir des épisodes autobiographiques détaillés (depuis la période d'enfance jusqu'au jour du questionnaire), des informations sémantiques personnelles ainsi que des connaissances sur des événements publics. Quatre types d'assertions (à contenu autobiographique ou non) sont construites, qui diffèrent en fonction de la présence ou non d'un contexte spatio-temporel (événements autobiographiques et publics *vs* faits personnels et connaissances sémantiques générales), et de la pertinence personnelle que revêt l'information pour le sujet (informations autobiographiques *vs* sémantiques). Le protocole comporte de fait quatre conditions expérimentales. Vingt-quatre assertions par condition sont présentées oralement. Le sujet doit juger de leur véracité par des réponses « oui » / « non ». L'ISI équivaut à huit secondes. La condition de contrôle correspond à la présentation d'un ensemble de mots de fonctions. Le sujet doit décider si le dernier mot de la série contient une syllabe ou non. A noter que les auteurs ne fournissent généralement pas d'informations quant à la distribution des souvenirs sélectionnés en fonction du temps.

La première étude a été réalisée en TEP (1999). Par conséquent, il s'agit d'un dessin expérimental de type bloc. Elle compte huit participants (28-41 ans). Des comparaisons directes sont effectuées : a) entre l'ensemble des conditions expérimentales et la condition de contrôle ; b) entre les deux conditions impliquant des informations personnelles et les

deux conditions expérimentales n'en impliquant pas ; et c) entre chaque condition expérimentale et la condition de contrôle. Les résultats montrent, pour l'ensemble des conditions expérimentales, l'activation d'un réseau étendu, prédominant au sein de l'hémisphère gauche. Le patron d'activation inclut le cortex frontal médian, le pôle temporal, l'hippocampe et le gyrus parahippocampique, le cortex rétrosplénial, ainsi que la jonction temporo-pariétale de façon bilatérale. Les comparaisons additionnelles indiquent en outre l'implication plus importante du cortex préfrontal médian, du pôle temporal et de l'hippocampe, spécifiquement associée à l'évocation des souvenirs autobiographiques.

La seconde expérience est réalisée en IRMf. La méthodologie demeure en tout point identique à celle de l'étude précédente. Cette étude compte six participants (28-33 ans). L'originalité de cette étude, vis-à-vis de la précédente, correspond à l'introduction de méthodes d'analyses statistiques de connectivité effective. Brièvement, ces analyses permettent d'estimer, sur la base d'un modèle de connectivité défini a priori, la force des connections fonctionnelles entre des régions cérébrales distinctes, et fournissent de fait des informations quant aux éventuelles interactions existant entre les différentes structures activées. Les comparaisons effectuées entre les différentes conditions (cf. supra) montrent des résultats fortement similaires à ceux obtenus dans le cadre de l'expérience précédente. La seule différence notée, pour la comparaison entre l'ensemble des tâches de mémoire et la condition contrôle, est l'activation du pôle temporal droit. En ce qui concerne les souvenirs autobiographiques, l'analyse de connectivité effective met en évidence une augmentation de connectivité entre l'hippocampe et le gyrus parahippocampique, ainsi qu'entre le gyrus parahippocampique et le pôle temporal gauche, suggérant de fortes interactions entre ces régions, lors de l'évocation de souvenirs personnels singuliers.

La troisième expérience (2001a), réalisée en IRMf, vise l'étude du rôle de l'hippocampe en fonction de l'ancienneté des souvenirs, au moyen d'une analyse paramétrique, qui permet de déterminer les augmentations / diminutions des réponses hémodynamiques en fonction d'un facteur donné (l'ancienneté des souvenirs dans le cas présent). Six sujets ($\mu = 31$ ans) ont participé à cette expérience. Les quatre conditions expérimentales sont présentées de façon alternée, mais les analyses sont effectuées en mode événementiel. L'éventuelle modulation des réponses hémodynamiques est modélisée avec une fonction exponentielle. En accord avec la théorie des traces multiples (Nadel et Moscovitch, 1997 ; cf. chapitre 2), les auteurs rapportent une absence de modulation de l'activité hippocampique en fonction de l'âge des souvenirs. En revanche, le cortex préfrontal ventro-latéral droit semble montrer une augmentation d'activité lors de la

récupération des souvenirs les plus récents. Ce résultat est interprété par les auteurs comme reflétant le degré d'intégration de la trace mnésique avec l'information contextuelle pertinente, qui serait ainsi plus important pour les souvenirs acquis récemment. Les auteurs ne fournissent cependant pas de détails quant à l'âge précis des souvenirs pour lesquels l'effet est montré.

Les deux études publiées par Maguire et Frith en 2003 (2003a ; 2003b) utilisent le même ensemble de données, obtenu en IRMf. Les différentes conditions sont présentées en alternance, mais l'analyse est de type événementielle. La première vise l'étude de l'engagement de l'hippocampe, en fonction de l'âge des sujets. L'étude inclut de fait deux échantillons de sujets : douze sujets jeunes (23-39 ans) et douze sujets âgés (67-80 ans). La comparaison entre l'ensemble des tâches de mémoire et la condition de contrôle révèle l'activation de patrons fortement similaires d'une part entre les deux groupes, d'autre part vis-à-vis des expériences précédentes (1999, 2000). Les auteurs comparent, dans cette étude, l'évocation des souvenirs autobiographiques à celle des trois autres types d'information mnésique. Les résultats montrent, indépendamment du groupe, l'activation de l'hippocampe gauche et des cortex préfrontal médian et rétrospécial, les sujets âgés activant de façon additionnelle l'hippocampe droit. Ce résultat montre un effet de l'âge associé à l'évocation des souvenirs passés. L'hippocampe droit sous-tendrait le traitement des informations mnésiques de nature spatiale (O'Keefe et Nadel, 1978), et plus particulièrement les représentations allocentriques. Sur cette base, les auteurs interprètent l'activation hippocampique droite, chez les sujets âgés, comme reflétant l'utilisation plus marquée du contexte spatio-temporel, lors de la récupération des souvenirs personnels passés.

L'échantillon de sujets de la seconde étude (2003b) inclut les 24 participants de l'expérience précédente. De façon similaire à la troisième expérience décrite (Maguire et al., 2001a), cette étude comporte une analyse paramétrique. Par comparaison aux événements publics, l'évocation des souvenirs autobiographiques implique l'activation des cortex préfrontal médian et rétrospécial. L'activation de l'hippocampe est notée de façon bilatérale. Par ailleurs, un effet paramétrique est noté pour l'hippocampe et l'amygdale droits, dont l'activité semble décroître en fonction de l'ancienneté des souvenirs. Ainsi, de façon consistante à la théorie des traces multiples, l'hippocampe gauche semble impliqué dans la récupération des souvenirs personnels passés, indépendamment de l'âge de ces derniers. Le recrutement additionnel de l'hippocampe droit est pour sa part interprété de

façon similaire à la précédente publication, c'est-à-dire en termes de proéminence du contexte spatial, dans le cas présent, lors de l'évocation de souvenirs récents.

Une dernière étude (Maguire et al., 2001b), porte sur la comparaison entre un patient cérébro-lésé (Jon) et un groupe de sujets sains, et sera détaillée dans le chapitre 7.

3.2.2.2 - Le modèle neuroanatomique de Conway

S'inscrivant sur la base de son modèle théorique, décrit dans le premier chapitre, ces études sont à l'origine d'un modèle neuroanatomique de la construction des souvenirs autobiographiques. La première est réalisée en TEP (Conway et al., 1999), les deux autres en EEG (Conway, 2001b ; Conway et al., 2003). Quelle que soit l'étude, le principe d'évocation des souvenirs repose sur la méthode de Crovitz (Crovitz et Schiffman, 1974, cf. chapitres 1 et 4). A partir d'un mot proposé par l'expérimentateur, le sujet doit générer un souvenir autobiographique singulier et détaillé en fonction de périodes de temps prédéterminées. Cette méthode d'évocation est susceptible d'impliquer la mise en œuvre du processus génératif de récupération (Conway et Pleydell-Pearce, 2000 ; cf. chapitre 1). Un entraînement est proposé avant la session de neuroimagerie. Ainsi, ces études n'impliquent pas le recueil des souvenirs avant l'expérience en tant que telle.

L'étude réalisée en TEP compte six sujets (25-43 ans). Le protocole, de type bloc, comporte deux conditions. Soixante-quinze essais par condition sont proposés. Dans le contexte de la condition expérimentale de mémoire autobiographique, des mots indices sont présentés successivement, visuellement, durant 200 ms. Le sujet dispose de 4.8 secondes pour évoquer un souvenir en réponse au mot indice. L'évocation est contrainte par deux périodes de temps : les souvenirs datant d'avant l'âge de 15 ans (anciens), ou survenus au cours des 12 derniers mois (récents). La condition de contrôle implique le rappel de mots préalablement appris dans le contexte d'une épreuve d'apprentissage de paires de mots associées. Durant l'acquisition, le premier mot de la paire préalablement apprise est présenté durant 200 ms. Le sujet dispose de 4.8 s pour rappeler le mot correspondant. Les comparaisons statistiques sont effectuées entre les deux conditions, ainsi qu'entre les souvenirs anciens et récents. Par comparaison à la condition de contrôle, l'évocation des souvenirs autobiographiques est associée à l'activation d'un large réseau cérébral, latéralisé au sein de l'hémisphère gauche. Le patron d'activation inclut le cortex préfrontal, dorso-latéral et inféro-latéral, ainsi que la jonction pariéto-occipitale. La comparaison entre les souvenirs anciens et récents ne montre pas de différence

significative. Selon les auteurs, ce résultat est susceptible de refléter une similarité du point de vue de la nature des représentations autobiographiques, indépendamment de l'âge des souvenirs.

Les deux études EEG (2001, 2003) comptent respectivement 24 (20-48 ans) et 30 (24-47 ans) participants. Les auteurs ne précisent pas si l'évocation est contrainte par une période de temps. L'objectif de la première consiste en l'étude du flux temporel des activations associées à la reconstruction du souvenir. Les auteurs utilisent à cet effet une méthode de mesure des potentiels corticaux lents, qui permet de suivre l'évolution temporelle des changements lents de l'activité corticale. Le mot indice est présenté visuellement jusqu'à ce le souvenir soit récupéré (phase de récupération). Une phase de maintien du souvenir de cinq secondes est proposée immédiatement après. Les résultats montrent une précocité de l'activation préfrontale dorso-latérale associée à la phase de récupération du souvenir. La phase de maintien du souvenir se caractérise pour sa part par une évolution des activations au sein des régions corticales postérieures (temporales, pariétales et occipitales), un déplacement de l'activité étant de surcroît observé de l'hémisphère gauche vers l'hémisphère droit. Dans la seconde étude EEG (Conway et al., 2003), les auteurs incluent une seconde condition, qui consiste en l'évocation d'expériences passées plausibles mais « imaginées ». Du point de vue méthodologique, une des seules différences notée concerne la durée de la phase de maintien du souvenir, qui équivaut dans cette étude à 7.5 secondes. Les résultats obtenus pour la condition de mémoire autobiographique sont identiques à ceux de l'expérience précédente. Par ailleurs, la comparaison entre les deux conditions montre une activité corticale postérieure plus importante associée au maintien des souvenirs autobiographiques.

Sur la base de l'ensemble de ces résultats, les auteurs interprètent l'activation préfrontale dorso-latérale comme sous-tendant les processus de contrôle, qui permettent la construction des souvenirs au sein des réseaux postérieurs néocorticaux. L'activation des régions postérieures reflèterait, pour sa part, l'accès aux sites de stockage des connaissances autobiographiques spécifiques, autrement dit du troisième niveau de connaissance décrit dans leur modèle de mémoire autobiographique (*Event Specific Knowledge*, Conway et Pleydell-Pearce, 2000 ; cf. chapitre 1)

3.2.2.3 - Théories de la consolidation

Outre les trois études décrites dans le premier paragraphe de cette section (Maguire et al., 2001a ; Maguire et Frith, 2003a ; 2003b), six études se sont directement focalisées sur le rôle de l'hippocampe en fonction de l'ancienneté du souvenir (Gilboa et al., 2004 ; Niki et Luo, 2002 ; Piefke et al., 2003 ; Piolino et al., 2004 ; Ryan et al., 2001 ; Tsukiuria et al., 2002).

La première en date est réalisée en IRMf par Ryan et al., (2001). Sept sujets ont participé à l'étude (50-72 ans). La condition de mémoire autobiographique comporte dix événements récents (survenus au cours des quatre dernières années) et dix événements anciens (survenus il y a plus de 20 ans). Juste avant la session d'IRMf, les sujets doivent choisir des indices sur une liste, susceptibles de générer un souvenir. Les indices pertinents sont présentés visuellement durant l'expérience (par exemple, « un pique-nique familial ») : le sujet doit évoquer un souvenir passé singulier et se focaliser sur les détails de la situation. Il dispose de 20 secondes. La condition de contrôle correspond à une tâche de complétion de phrase. La comparaison entre les deux conditions montre, lors de l'évocation des souvenirs autobiographiques, une activation plus importante du cortex préfrontal bilatéral et médian, du cortex cingulaire postérieur, ainsi que des lobes pariétaux et occipitaux de façon bilatérale. L'activation de l'hippocampe est notée chez l'ensemble des sujets. La comparaison entre les souvenirs récents et anciens ne révèle pas de différence significative. De fait, ce résultat semble confirmer, selon les auteurs, l'implication de l'hippocampe indépendamment de l'âge du souvenir.

L'étude en TEP réalisée par Tsukiuria et al. (2002) compte neuf sujets jeunes ($\mu = 20.9$ ans). Les souvenirs autobiographiques sont évoqués directement lors de la session expérimentale, au moyen du test de Crovitz. L'évocation est contrainte par trois périodes de vie : enfance, adolescence, et jours récents (soit trois conditions expérimentales). Six mots indices sont présentés par condition, visuellement, durant 20 secondes. La condition de contrôle implique la récupération de la signification des six mots indices utilisés dans le cadre des conditions expérimentales (20 secondes par essai). Les auteurs se focalisent sur les résultats obtenus au sein du lobe temporal médian. Les données obtenues montrent une activation significativement plus importante du gyrus parahippocampique droit pour les périodes d'enfance et pour les jours récents, comparativement à la période d'adolescence.

De fait, les résultats apparaissent difficilement compatibles avec les théories de la consolidation, qu'il s'agisse de la théorie standard ou des traces multiples. Par ailleurs, le petit nombre de stimuli utilisés est susceptible de limiter la portée de ces résultats.

L'expérience proposée par Niki et Luo (2002) est réalisée en IRMf et compte neuf participants (20-33 ans). Un ou deux jours avant l'expérience, les sujets doivent fournir quatre lieux visités il y a plus de sept ans, et quatre lieux visités au cours des deux dernières années (par exemple, une ville, un monument, une rue). De plus, pour chaque lieu, le sujet doit spécifier cinq scènes différentes. Ainsi, pour chaque lieu visité, les auteurs disposent de cinq indices (le nom du lieu et un ou quelques mots associés à chaque scène). L'ISI équivaut à dix secondes (l'indice est présenté trois secondes). Pour chaque lieu, les cinq indices sont présentés successivement, visuellement : le sujet doit rappeler les différents lieux et scènes correspondants. Le protocole n'inclut pas de condition de contrôle. Le résultat principalement mis en évidence par les auteurs concerne l'activation plus importante du gyrus parahippocampique gauche lors de l'évocation des lieux les plus récents. Cet effet semble se maintenir quand les deux conditions sont appariées en termes de quantité de détails, lesquels sont recueillis auprès du sujet, pour chaque lieu et scène, dans le contexte d'un entretien post-acquisition. Selon les auteurs, les résultats obtenus s'accordent aux prédictions de la théorie standard. Cependant, la quantité de détails n'a pas de valeur prédictive quand au caractère unique de l'événement, facteur en revanche non contrôlé par les auteurs (cf. Piolino et al., 2004).

L'expérience en IRMf réalisée par Piefke et al. (2003) vise également l'étude d'une éventuelle modulation de l'activité cérébrale par la valence émotionnelle du souvenir. L'étude comporte vingt sujets ($\mu = 26$ ans). Dix souvenirs à valence émotionnelle positive et dix souvenirs à valence émotionnelle négative sont obtenus pour deux périodes de vie : enfance (avant l'âge de dix ans) et vie récente (dans un intervalle de cinq ans avant l'expérience), soit vingt souvenirs par période. Six phrases indices sont construites par les auteurs pour chaque souvenir rapporté. Chacune des quatre conditions expérimentales (souvenirs anciens positifs, souvenirs anciens négatifs, souvenirs récents positifs, souvenirs récents négatifs) comporte de fait soixante stimuli. Les six phrases construites pour chaque souvenir sont présentées au sein d'un même bloc. Chaque phrase est présentée visuellement durant 4.3 secondes. Un intervalle de 1 seconde est laissé entre chaque phrase (soit 31.8 secondes par bloc). Le sujet doit se souvenir de l'événement correspondant à la

phrase indice aussi émotionnellement que possible. Les blocs expérimentaux sont entrecoupés de périodes de repos, durant lesquelles les instructions sont présentées au sujet. Cette situation de repos fait office de condition de contrôle. Un questionnaire post-acquisition est proposé au sujet après la session d'IRMf. Pour chaque phrase indice présentée, les sujets doivent confirmer le rappel du contexte spatio-temporel, de la valence émotionnelle et de l'ancienneté du souvenir. Par ailleurs, les sujets doivent évaluer un certain nombre de caractéristiques associées à l'évocation du souvenir sur une échelle de 1 à 5 : couleur, émotion, vivacité, richesse des détails, sentiment de revivre l'expérience, rôle du langage, perceptions acoustiques, etc. Par comparaison à la situation de contrôle, l'ensemble des quatre conditions expérimentales implique l'activation d'un réseau de structures cérébrales prédominant à gauche. Ce patron d'activation inclut le cortex préfrontal dorso-latéral et inféro-latéral gauche, le cortex préfrontal médian, le pôle temporal et le lobe temporal moyen bilatéralement, le cortex rétrosplénial, les régions pariétales et occipitales postérieures, ainsi que l'hippocampe gauche. Par comparaison aux souvenirs anciens, l'évocation des souvenirs récents semble être associée à une activation hippocampique bilatérale significativement plus importante. Selon les auteurs, ce résultat tend par conséquent à supporter la théorie de la consolidation standard. Cependant ce résultat est nuancé par le fait que les souvenirs anciens et récents n'apparaissent pas strictement appariés du point de vue des caractéristiques associées au souvenir, notamment en ce qui concerne la quantité de détails et le sentiment de revivre l'expérience initiale, significativement plus important pour les souvenirs récents.

L'étude publiée par Piolino et al. (2004), réalisée en TEP, compte sept participants (25-28 ans), et n'impliquant pas de recueil préalable des souvenirs avant la session expérimentale, un entraînement est prévu. Les sujets doivent revivre mentalement des expériences personnelles passées, à partir de phrases présentées oralement (par exemple, « un jour de cérémonie »). Le temps alloué à la récupération est de 45 secondes. L'évocation est contrainte par deux intervalles de rétention, court (0-12 mois) et long (5-10 ans), soit deux conditions expérimentales. Huit phrases indices sont proposées pour chaque intervalle. A l'issue de la présentation de l'indice, les sujets disposent de 45 secondes pour évoquer le souvenir correspondant. Le protocole inclut également une situation de repos, durant laquelle les sujets ont pour consigne de fermer les yeux et d'éviter de focaliser leurs pensées sur un thème précis. Après la session TEP, les sujets doivent coter, au moyen d'une échelle analogique de 1 à 10, un certain nombre de caractéristiques associées à

l'évocation : état de conscience, qualité de l'imagerie mentale visuelle et émotion. Une différence significative est notée, entre les deux intervalles de temps, concernant le sentiment de conscience auto-noétique et la qualité de l'imagerie mentale, plus saillants pour les souvenirs les plus récents. Indépendamment de l'ancienneté du souvenir, les résultats montrent un patron d'activation qui prédomine au sein de l'hémisphère gauche, incluant la région cingulaire postérieure, le gyrus cingulaire antérieur, les gyri frontaux gauches supérieur et moyen, le cortex frontal gauche inféro-latéral, le pôle temporal gauche, le carrefour temporo-pariéto-occipital gauche, ainsi que le cervelet, bilatéralement. Des analyses par région d'intérêt ont été effectuées au sein des deux hippocampes. Les ROI ont été dessinées pour chaque participant à partir des données des IRM anatomiques, et incluent l'hippocampe proprement dit (CA 1 à 4), le gyrus denté et le complexe subculaire. Les résultats mettent en évidence : 1) indépendamment de l'ancienneté des souvenirs, une activité hippocampique plus importante au sein de l'hémisphère droit, laquelle pourrait être attribuée au caractère émotionnel des souvenirs récupérés, 2) une activation hippocampique significativement plus importante associée à l'évocation des souvenirs anciens, par comparaison aux souvenirs récents. Ainsi, selon les auteurs, l'évocation des souvenirs les plus anciens serait susceptible d'induire une quantité de réactivation plus importante de la composante hippocampique d'indexage des traces mnésiques néocorticales. Ce résultat constitue de fait un argument en faveur de la théorie des traces multiples, en ce qu'il montre l'implication de l'hippocampe lors de l'évocation de souvenirs anciens.

La dernière étude visant spécifiquement l'étude du rôle du lobe temporal médian est réalisée en IRMf par Gilboa et al. (2004). Elle comporte neuf participants (38-58 ans). Vingt-cinq photographies sont préalablement recueillies auprès des familles des sujets. Ces photographies sont utilisées comme indices de récupération des souvenirs. Elles représentent des événements (par exemple, une réunion familiale) issus de cinq périodes de vie différentes : 5-11 ans, 11-20 ans, 20-30 ans, 30-40 ans, et vie récente (les cinq dernières années précédant l'expérience). Chaque photographie est présentée durant 30 secondes : le sujet doit évoquer le plus précisément possible le souvenir correspondant. La condition de contrôle implique la présentation de 25 photographies appartenant à un autre sujet. De façon similaire à la condition expérimentale, elles sont présentées durant 30 secondes : le sujet doit imaginer un scénario détaillé de l'événement présenté. Un entretien post-acquisition est proposé, durant lequel le sujet doit évaluer la vivacité (quantité de détails) et

le degré de pertinence personnelle associés à chaque souvenir (échelle de 1 à 6), ainsi que son caractère plaisant ou non (échelle de -3 à +3). Par comparaison à la condition de contrôle, l'évocation des souvenirs implique l'activation de l'hippocampe gauche, du pôle temporal gauche, du cortex rétrosplénial, du gyrus parahippocampique droit. La distribution de l'activité hippocampique est également étudiée au moyen d'analyses par région d'intérêt (correspondant à l'hippocampe, délimité individuellement pour chaque sujet) et sur la base des données individuelles. Les résultats mettent en évidence une plus grande variabilité dans la distribution des activations, le long de l'axe hippocampique antéro-postérieur, associée aux souvenirs anciens (souvenirs des trois premières périodes de vie), vis-à-vis des souvenirs récents (souvenirs des cinq dernières années). Pour ces derniers, les activations se situent principalement au niveau de la partie antérieure de l'hippocampe. Ce résultat contribuerait à expliquer le gradient temporel observé dans l'atteinte des souvenirs autobiographiques (autrement dit la perte des souvenirs les plus récents), consécutive à des lésions minimes de l'hippocampe. Par ailleurs, la comparaison directe entre les souvenirs anciens et récents, montre une activation plus importante de l'hippocampe gauche associée à l'évocation des souvenirs récents, toutefois non significative du point de vue statistique. De plus, quand les souvenirs anciens et récents sont appariés entre eux en termes de quantité de détails, il ne semble pas y avoir de différence en ce qui concerne l'activité hippocampique. Dans leur ensemble, ces résultats apparaissent par conséquent confirmer l'hypothèse d'une contribution de l'hippocampe, indépendamment de l'âge des souvenirs personnels passés, telle que prédite par la théorie des traces multiples.

En résumé, les résultats d'une majorité d'études, (Gilboa et al., 2004 ; Maguire et al., 2001a, Maguire et Frith, 2003a ; 2003b ; Piolino et al., 2004 ; Ryan et al., 2001) tendent préférentiellement à confirmer les prédictions de la théorie des traces multiples (Nadel et Moscovitch, 1997) et par conséquent, vont à l'encontre de celles formulées par la théorie standard de la consolidation (Alvarez et Squire, 1995).

Les études réalisées par Piolino et al. (2004) et Gilboa et al. (2004) n'impliquent pas de recueil des souvenirs avant la session de neuroimagerie. Elles revêtent par conséquent une importance toute particulière, en ce qu'elles permettent d'éviter la réactivation de la trace mnésique avant la session de neuroimagerie. En effet, la récupération des souvenirs les jours ou semaines qui précèdent l'expérience en neuroimagerie serait susceptible, selon certains auteurs (par exemple, Maguire, 2001 ; Piolino et al., 2004), de confondre

l'activation hippocampique enregistrée durant l'expérience en tant que telle. Par ailleurs, il a été suggéré que l'activation hippocampique détectée lors la session de neuroimagerie puisse refléter l'activité de « ré-encodage » de la trace mnésique, plutôt que le processus de récupération en tant que tel. La condition de contrôle utilisée par Gilboa et al. (2004) constitue cependant un argument à l'encontre de cette possibilité, puisque les sujets doivent imaginer des scénarios à partir de scènes visuelles complexes non familières. Cette tâche est en effet susceptible d'induire la mise en œuvre de la composante hippocampique, nécessaire à l'encodage d'une nouvelle trace mnésique.

3.2.2.4 - Distinction événements génériques / spécifiques

Addis et al. (2004a ; 2004b) ont publié deux études en IRMf, sur la base des mêmes données fonctionnelles, mais donnant lieu à des résultats complémentaires.

L'objectif principal de la première étude vise à déterminer le rôle joué par l'hippocampe lors de l'évocation des souvenirs personnels passés du point de vue de la spécificité temporelle et de l'ancienneté du souvenir. Pour ce faire, les auteurs introduisent deux conditions expérimentales : des événements personnels génériques, au sens de la définition de Conway et Pleydell-Pearce (2000 ; cf. chapitre 1), et des événements spécifiques. L'étude compte 14 participants (20-40 ans). Les événements (20 pour chaque catégorie) sont recueillis deux jours avant l'expérience de neuroimagerie. Les sujets doivent dater et fournir un titre bref pour chaque événement. Dix événements par catégorie sont sélectionnés. Durant la session expérimentale, chaque titre est présenté visuellement durant six secondes : le sujet doit évoquer le souvenir correspondant. La première condition de contrôle est celle utilisée par Ryan et al. (2001 ; cf. supra). Elle comporte dix essais. La seconde condition de contrôle correspond à la présentation de deux mots : le sujet doit déterminer lequel des deux est le plus long (dix essais). L'ISI pour ces essais équivaut à quatre secondes. Durant un entretien post-acquisition, le sujet doit évaluer pour chaque événement, sur une échelle de 1 à 5 points les caractéristiques associées à la qualité du souvenir : quantité de détails, émotion et pertinence personnelle. Les résultats comportementaux montrent des différences significatives : les scores associés à l'ensemble des caractéristiques évaluant la qualité du souvenir sont significativement plus élevés dans le contexte de l'évocation des événements uniques. Comparativement aux deux conditions de contrôle, l'évocation des deux catégories d'événements implique un réseau d'activations cérébrales qui prédomine largement au sein de l'hémisphère gauche. Le

patron d'activation inclut les régions suivantes : le cortex préfrontal médian, le lobe temporal et pariétal gauche, le precuneus, le gyrus cingulaire postérieur, l'hippocampe et le gyrus parahippocampique, de façon bilatérale. La comparaison directe réalisée entre les deux catégories d'événements ne montre pas de différence significative. Des analyses paramétriques (utilisation d'une fonction linéaire) ont également été effectuées pour chaque catégorie d'événements en fonction de l'âge et de la qualité du souvenir. Concernant l'âge du souvenir, les résultats montrent : 1) une contribution plus importante de l'hippocampe, bilatéral, pour les événements spécifiques les plus récents, 2) une absence de modulation de cette région par l'âge des événements génériques. En revanche, ce qui concerne la qualité de l'évocation des événements spécifiques, indépendamment du facteur ancienneté, les résultats mettent en évidence l'implication plus marquée de l'hippocampe gauche pour les événements spécifiques les plus détaillés, et de l'hippocampe bilatéral pour les événements spécifiques les plus pertinents d'un point de vue personnel.

Ainsi, selon les auteurs, les caractéristiques inhérentes à la qualité du souvenir, en particulier spécifique, constitueraient de meilleurs prédicteurs de l'activation hippocampique que le facteur ancienneté. Dans leur ensemble, les résultats semblent également confirmer la constance de l'implication hippocampique gauche, lors de l'évocation de souvenirs autobiographiques singuliers et particulièrement détaillés.

La seconde étude publiée par Addis et al. (2004b) a pour objectif de préciser, en termes de corrélats neuro-fonctionnels, la distinction établie par Conway et Pleydell-Pearce (2000 ; cf. chapitre 1) entre les événements autobiographiques génériques et spécifiques. Pour ce faire, les auteurs utilisent une approche statistique multivariée : 1) qui permet d'exprimer les résultats sous la forme de « variables latentes » (VL), lesquelles associent un groupe spécifique de conditions expérimentales à un patron spécifique d'activité cérébrale, 2) qui fournit une estimation des réponses hémodynamiques associées à chaque condition. La première analyse est réalisée afin de mettre en évidence les similarités entre les deux catégories d'événements. Les résultats sont similaires à ceux obtenus dans le cadre de la première expérience, pour la comparaison entre les deux catégories d'événements et les conditions de contrôle. Une seconde analyse permet de montrer les différences résultant de l'évocation des deux catégories d'événements. Les principaux résultats montrent : 1) sur l'ensemble du cerveau, un niveau d'activité cérébrale plus important associé à l'évocation des événements spécifiques, se caractérisant en outre par

une latence du pic de la réponse hémodynamique plus tardive (6 à 8 secondes), par comparaison aux événements génériques (2 à 4 secondes), 2) l'activation plus marquée de régions corticales postérieures (lobe pariétal et précuneus gauche, cuneus droit).

Sur la base de ces résultats, les auteurs concluent à une distinction possible, au niveau neural, entre les deux catégories d'événements. Par ailleurs, les informations temporelles obtenues (latence de réponse plus longue pour les événements spécifiques), semblent confirmer l'idée que les événements généraux constituent une base indispensable à l'accès aux représentations des événements spécifiques (cf. Conway et Pleydell-Pearce, 2000 ; chapitre 1).

Le travail réalisé en IRMf par Levine et al. (2004) vise également l'étude de la distinction proposée par Conway et Pleydell-Pearce (2000) entre les deux catégories sémantiques. Cette étude en IRMf n'inclut que cinq sujets (26-37 ans). La particularité de cette étude correspond au mode de recueil des souvenirs : six à huit mois avant la session d'imagerie, les sujets doivent enregistrer sur bande leurs activités quotidiennes. Sur cette base, les auteurs ont sélectionné huit enregistrements d'événements singuliers et huit d'événements répétés. Des enregistrements de contrôle sont également construits à partir d'informations sémantiques personnelles (faits sémantiques) et d'informations sémantiques générales. Durant la session de neuroimagerie, chaque enregistrement est diffusé durant 30 secondes. Les auteurs utilisent une méthode d'analyse multivariée, similaire à celle décrite dans l'expérience précédente (Addis et al., 2004b). Le résultat pertinent correspond à la mise en évidence d'un premier patron d'activation spécifiquement associé à la condition « événements spécifiques », au regard des trois autres conditions. Il prédomine légèrement au sein de l'hémisphère gauche et inclut principalement : le cortex préfrontal antéro-médian et ventro-latéral gauche, le cortex préfrontal dorso-latéral droit, la région cingulaire postérieure, le précuneus, la jonction temporo-pariétale bilatérale ainsi que le gyrus parahippocampique droit. D'après les auteurs, l'activation du gyrus parahippocampique droit et des régions postérieures reflèterait la construction du contexte spatial associée à l'évocation des événements singuliers. L'emphase est mise par ailleurs sur l'importance du cortex préfrontal médian dans le traitement des informations qui réfèrent à soi (cf. chapitres 4, 5 et 3).

En résumé, dans la mesure où les trois études (Addis et al., 2004a ; 2004b ; Levine et al., 2004) mettent en exergue un certain nombre de différences du point de vue des

corrélats neuraux associés aux deux catégories d'événements, uniques et répétés, ces études tendant à renforcer le caractère unique de l'évocation des souvenirs autobiographiques singuliers. Ces études montrent notamment en commun l'activation de régions cérébrales postérieures, en accord avec l'idée du rôle de ces structures dans l'accès aux événements spécifiques. Contrairement à Addis et al. (2004a ; 2004b), Levine et al. (2004) n'ont pas mis en évidence d'activation hippocampique. Selon les auteurs, le manque de sensibilité des séquences EPI pourrait contribuer à expliquer cette absence d'activation. Une seconde alternative peut être avancée. En effet, les sujets écoutent les enregistrements d'événements spécifiques de façon passive, sans instruction particulière en termes d'évocation du souvenir, induisant de fait, possiblement, une moindre activation de la composante hippocampique d'indexage des traces mnésiques (Nadel et Moscovitch, 1997 ; cf. supra).

3.2.2.5 - La jonction fronto-temporale

L'étude en IRMf proposée par Greenberg et al. (2005b) vise, sur la base de l'hypothèse de Markowitsch (1995 ; cf. chapitre 2), l'étude des relations fonctionnelles entre les gyri frontaux inférieurs, l'amygdale et l'hippocampe, lors de l'évocation des souvenirs autobiographiques.

L'étude inclut onze participants (18-25 ans). Ces derniers disposent de quelques semaines pour remplir un questionnaire : ils doivent fournir 50 souvenirs autobiographiques et leur attribuer un titre de quelques mots, servant d'indices à l'évocation ultérieure. Durant la session de neuroimagerie, les indices sont présentés visuellement durant 24 secondes : les sujets doivent retrouver le souvenir correspondant, appuyer sur un bouton de réponse le cas échéant, puis maintenir le souvenir mentalement jusqu'à la fin de l'essai. La condition de contrôle consiste en la présentation de mots appartenant à des catégories sémantiques différentes : à la présentation de chaque mot (24 secondes), le sujet doit évoquer le plus d'exemplaires possibles de la catégorie, puis appuyer sur un bouton de réponse. Après l'acquisition, un questionnaire est proposé au sujet, visant le recueil des caractéristiques associées à l'évocation (par exemple : sentiment de croyance, sentiment de refaire l'expérience de l'événement, état de conscience R / K, imagerie visuelle, cohérence narrative). Ces résultats ne sont cependant pas utilisés dans le contexte de l'analyse des données de neuroimagerie. Les résultats issus de l'approche SPM classique révèlent, lors de l'évocation des souvenirs autobiographiques, l'activation plus

importante : du précuneus et de la région cingulaire postérieure de façon bilatérale, du gyrus frontal supérieur gauche et inférieur droit, du cortex frontal médian, du gyrus parahippocampique droit, du gyrus temporal moyen postérieur droit, de la jonction pariéto-temporale gauche, ainsi que de l'amygdale et de l'hippocampe bilatéralement. L'étude inclut par ailleurs des analyses par région d'intérêt. Les ROI sont construites sur la base de trois atlas anatomiques, pour chacun des sujets. Elles délimitent, au sein des deux hémisphères, le gyrus frontal inférieur, l'amygdale et l'hippocampe. Pour la condition de mémoire autobiographique, les résultats montrent : 1) une activation bilatérale des trois régions, plus importante à gauche dans les régions hippocampiques et de l'amygdale, et plus importante à droite pour le gyrus frontal inférieur, 2) une corrélation positive entre le gyrus frontal inférieur droit et l'hippocampe et l'amygdale gauches. Ainsi, selon les auteurs, l'activation du gyrus frontal inférieur droit, associée à l'évocation des souvenirs personnels singuliers, semble confirmer l'hypothèse de Markowitsch quant à l'implication préférentielle de la jonction fronto-temporale droite, vis-à-vis de son homologue gauche. Ces résultats montrent par ailleurs la possibilité d'interactions croisées entre les deux hémisphères, lors de la récupération des souvenirs autobiographiques.

3.2.2.6 - Cas particulier : création expérimentale des événements à récupérer

Les études réalisées par Burgess et al. (2001) et Cabeza et al. (2004) n'impliquent pas la récupération d'événements issus de l'autobiographie de la personne à proprement parler. Leur intérêt est principalement méthodologique. Elles fournissent néanmoins des données neuro-fonctionnelles informatives concernant l'évocation d'événements vécus par le sujet, proches de celles mises en évidence jusqu'alors.

Toute l'originalité de l'étude de Burgess et al. (2001) réside dans l'utilisation d'un dispositif expérimental particulier, permettant aux sujets d'expérience d'évoluer au sein d'une ville virtuelle. Dans un premier temps, avant l'acquisition des images fonctionnelles mais installé dans le tunnel de l'imageur par RMf, le sujet doit suivre un parcours ponctué par trois types d'événements : 1) il reçoit un objet, 2) cet objet lui est remis par une ou deux personnes différentes, 3) à un ou deux endroits différents. Cette étape est immédiatement suivie de la phase expérimentale de récupération (paradigme de reconnaissance à choix forcé), durant laquelle le sujet doit répondre à quatre types de questions : 1) quel objet vous a-t-on remis à cet endroit ? (condition « lieu »), 2) quel objet avez-vous reçu de cette

personne ? (condition « personne »), 3) quel objet avez-vous reçu ? (condition « objet »). La condition de contrôle implique uniquement un traitement de type perceptif : 4) quel objet est le plus large ? (condition « profondeur »). La comparaison entre la condition « lieu » et la condition de contrôle met en évidence un large cluster d'activation postérieur, que les auteurs associent à la récupération du contexte spatial d'un événement (voir aussi King et al., 2005, pour une reproduction de ces résultats). Par ailleurs, une activation hippocampique droite est spécifiquement observée pour la condition « lieu », tandis qu'une activation hippocampique gauche est noté pour les conditions « personne » et « lieu ». Les auteurs interprètent l'activité hippocampique droite en relation au traitement spatial allocentrique, requis par la tâche.

L'étude en IRMf réalisée par Cabeza et al. (2004) utilise pour sa part des événements associés au contexte spatial de la prise de photographies. Le sujet doit préalablement prendre 120 photographies de 40 lieux distincts (au sein d'un campus universitaire). Quarante photographies sont sélectionnées, et sont utilisées comme indices de récupération de l'événement initial. La condition de contrôle comporte également 80 photographies, prises par un autre sujet. Lors de la session de neuroimagerie, chaque photo est présentée durant six secondes. Un intervalle de 1.5 secondes est alors alloué au sujet, qui doit indiquer s'il s'agit d'une de ses propres photos, ou d'une nouvelle photo. Selon les auteurs, la réalisation de la tâche expérimentale requerrait du sujet qu'il se remémore le contexte spatial de l'événement correspondant. Par ailleurs, les deux types de tâches diffèrent en termes de pertinence personnelle. La comparaison entre les deux conditions montre pour la condition d'intérêt, une activation significativement plus importante du cortex préfrontal médian, du cuneus gauche, du gyrus parahippocampique droit et de l'hippocampe, bilatéralement.

3.2.2.7 - Conclusion

Une majorité des études précédemment décrites, portant sur l'évocation de souvenirs proprement autobiographiques, tend à montrer l'activation d'un large réseau bilatéral et distribué de régions cérébrales, qui semble toutefois prédominer au sein de l'hémisphère gauche (Addis et al., 2004a ; 2004b ; Conway et al., 1999 ; 2003 ; Conway, 2001b ; Maguire et Mummery, 1999 ; Maguire et al., 2000 ; 2001a ; 2001b ; Maguire et Frith, 2003a ; 2003b ; Piefke et al., 2003 ; Piolino et al., 2004). Certaines études, en dépit de la

bilatéralité du patron d'activation qu'elles mettent en évidence lors la récupération de souvenirs personnels passés, focalisent pourtant leurs discussions quasi exclusivement sur l'importance des activations détectées au sein de l'hémisphère droit (Fink et al., 1996 ; Graham et al., 2003 ; Markowitsch et al., 2000). Selon Markowitsch et al. (2000) et Fink et al. (1996), les structures cérébrales droites sous-tendraient l'évocation des souvenirs émotionnellement chargés. Ces auteurs n'ont cependant pas inclus de contrôle a posteriori de l'intensité de l'émotion ressentie lors de l'évocation des souvenirs durant la session expérimentale (cf. chapitre 7, pour une description du protocole expérimental utilisé par Fink et al. (1996) : le protocole et les résultats obtenus pour les sept participants sont utilisés par Markowitsch et al. (1997b), dans le cadre d'une étude portant sur une patiente présentant une amnésie psychogène). Par ailleurs, nous ne pouvons pas préjuger du fait que la totalité des souvenirs s'inscrivant dans notre autobiographie revête un caractère émotionnel. Il semble donc préférable de considérer ce type de conclusion avec une certaine prudence. Le protocole d'étude proposé par Graham et al. (2003) rassemble trois études réalisées en TEP. Le nombre de facteurs étudié est trop important, ce qui introduit un risque de confusion, d'où la difficulté de juger du bien-fondé des résultats obtenus. Selon ces auteurs, la durée de l'intervalle (30 secondes) alloué au sujet constituerait un pré requis indispensable à la récupération d'un souvenir personnel spécifique, ainsi qu'à la mise en évidence d'activations latéralisées au sein de l'hémisphère droit, en particulier du lobe temporal latéral. Certaines études ayant proposé des intervalles d'une durée similaire (par exemple, Gilboa et al., 2004 ; Piolino et al., 2004) ne semblent pourtant pas montrer, pour leur part, d'activation de cette structure cérébrale.

Sur la base des études décrites dans cette section, le lobe temporal médian (hippocampe et gyrus parahippocampique), les régions corticales postérieures, la région cingulaire postérieure ainsi que le cortex préfrontal médian apparaissent activés de façon relativement constante. Les études d'activation réalisées chez le sujet sain semblent ainsi confirmer et préciser un certain nombre de données issues de la littérature clinique (cf. chapitre 2). Lors de l'évocation des souvenirs, l'hippocampe semble répondre préférentiellement au sein de l'hémisphère gauche (Maguire et Mummery, 1999 ; Maguire et al., 2000 ; 2001a ; 2001b ; Maguire et Frith, 2003a ; 2003b ; Piefke et al., 2003), indépendamment de l'ancienneté des souvenirs (Addis et al., 2004a ; Gilboa et al., 2004). Si l'hippocampe gauche est susceptible de sous-tendre l'indexage des différents fragments mnésiques constitutifs de la représentation unifiée d'un événement personnel passé (par

exemple, Maguire et al., 2000, 2001a), le rôle de l'hippocampe droit demeure à ce jour moins bien compris. L'implication de l'hippocampe droit pourrait en effet refléter le traitement des souvenirs émotionnellement chargés (Piolino et al., 2004) ; récents (Maguire et Frith, 2003b) ; plus pertinents d'un point de vue personnel (Addis et al., 2004a) ; ou encore, être associée à la construction du contexte spatial d'un événement singulier (Burgess et al., 2001). En accord avec les données de la littérature lésionnelle, et plus particulièrement l'hypothèse de Rubin et Greenberg (1998 ; cf. chapitre 2), la plupart des études de neuroimagerie mentionnées mettent à jour l'activation des régions néocorticales postérieures (temporo-pariéto-occipitales, cuneus et précuneus), latéralisées au sein de l'hémisphère gauche (Conway et al., 1999 ; Maguire et Mummery, 1999 ; Maguire et al., 2000 ; 2001a ; 2001b ; Maguire et Frith, 2003a ; 2003b ; Piefke et al., 2003 ; Piolino et al., 2004) ou de façon bilatérale (Addis et al., 2004a ; 2004b ; Greenberg et al., 2005b ; Levine et al., 2004). Enfin, ces études mettent en évidence, avec une remarquable constance, l'engagement du cortex préfrontal médian ainsi que de la région cingulaire postérieure. Le rôle de ces structures dans le contexte de la mémoire autobiographique, de même qu'un certain nombre d'aspects d'ordre méthodologique, seront respectivement précisés et discutés au cours des chapitres suivants.

INVESTIGATIONS EXPERIMENTALES

4 - EXPERIENCE 1 : ETUDE DES SOUBASSEMENTS NEUROANATOMIQUES DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE

4.1 - Introduction

Comme nous l'avons vu (chapitre 3), les substrats neuroanatomiques sous-tendant la mémoire autobiographique et son organisation sont de mieux en mieux compris et nos connaissances ne cessent de s'accroître, en partie grâce aux études de neuroimagerie. Ces études mettent en évidence l'implication d'un réseau médian, prédominant au sein de l'hémisphère gauche, qui inclut notamment le cortex préfrontal, les lobes temporaux et des régions postérieures.

Dans leur modèle de mémoire autobiographique, Conway et Pleydell-Pearce (2000) décrivent une base de connaissances autobiographiques, qui comporte les périodes de vie, les événements généraux et les événements spécifiques. Les deux processus de récupération des souvenirs, direct et génératif, complètent les bases du modèle (cf. chapitre 1).

Le processus génératif de récupération s'exprimerait, au quotidien, beaucoup plus fréquemment que le processus direct. De plus, sur le plan expérimental, il est indispensable à la récupération de souvenirs autobiographiques en réponse à des mots indices. Selon Conway (2001b), le cortex préfrontal gauche sous-tendrait ce processus de contrôle qui permet la construction des souvenirs au sein des réseaux postérieurs néocorticaux. En effet, dans une étude EEG visant spécifiquement l'étude du flux temporel des activations associées à l'évocation des souvenirs autobiographiques (Conway, 2001b), dans laquelle les sujets devaient évoquer des souvenirs en réponse à des mots indices, cette région s'activait durant la phase précoce de l'intervalle de récupération (voir aussi Conway et al., 2003). Cette observation est complétée en termes de localisation spatiale, dans une étude en TEP (Conway et al., 1999) utilisant une condition expérimentale similaire qui montre l'activation du cortex préfrontal gauche dorso-latéral. A l'exception des travaux de Conway (2001b ; Conway et al., 1999 ; 2003) et de Piefke et al. (2003), l'activation du cortex préfrontal dorso-latéral gauche n'a pas été observée dans les études précédentes de neuroimagerie. Cette absence d'activation pourrait être liée aux méthodes d'évocation de souvenirs utilisées. Certaines études, en effet, ont recours à des indices de récupération susceptibles d'induire un processus plus direct de

récupération, plutôt que le processus génératif (par exemple, Maguire et al., 2000 ; Maguire et Frith, 2003a ; 2003b ; Levine et al., 2004).

Au sein de la littérature publiée à ce jour, un point de controverse concerne la fenêtre temporelle allouée aux sujets pour évoquer leurs souvenirs autobiographiques. Certains auteurs utilisent en effet des intervalles relativement longs, entre 24 et 45 s (Gilboa et al, 2004 ; Graham et al, 2003 ; Greenberg et al., 2005b ; Levine et al., 2004 ; Piolino et al., 2004), tandis qu'une fenêtre de temps d'approximativement 6 s est allouée, et jugée suffisante par d'autres auteurs (Addis et al., 2004a ; 2004b; Cabeza et al., 2004 ; Conway et al, 1999 ; Maguire et al., 2000 ; Maguire and Frith, 2003a ; 2003b ; Niki and Luo, 2002 ; Piefke et al. 2003). Il est intéressant de noter qu'aucune de ces études ne semble avoir pris en compte le fait que la durée de récupération puisse varier d'un souvenir à l'autre (Conway et al., 2003), et aussi d'un sujet à l'autre. Cette variabilité constitue pourtant un facteur fortement déterminant dans le choix d'un intervalle pertinent. C'est pourquoi, le paradigme expérimental décrit dans ce travail de thèse, construit dans l'optique d'étudier dans un second temps les souvenirs autobiographiques résiduels chez des patients cérébro-lésés, comporte une adaptation à la vitesse de traitement individuelle, c'est-à-dire une procédure auto-rythmée. Cette méthodologie permet aux sujets de gérer eux-mêmes la cadence de présentation des indices de récupération. Dans cette étude, cette procédure est également utilisée pour résoudre la question de l'intervalle de temps nécessaire à l'évocation de souvenirs autobiographiques.

Avant tout, la présente étude a pour but d'améliorer notre compréhension de la nature *constructive* de la mémoire autobiographique, en tenant compte du processus génératif de récupération. Sur la base du modèle de Conway et Pleydell-Pearce (2000), et de l'utilisation d'une procédure d'évocation similaire, nous postulons l'implication du cortex préfrontal gauche dorso-latéral. Notre objectif est de mettre à l'épreuve, au moyen d'une expérience en IRM fonctionnelle, la distribution temporelle avancée par les auteurs, à savoir, l'activation plus précoce de cette région par comparaison aux régions postérieures. Pour ce faire, nous avons utilisé un outil statistique récemment développé dans un cadre bayésien, non supervisé et non paramétrique, permettant d'estimer les réponses hémodynamiques à différents stimuli. La comparaison entre les réponses issues de différentes régions cérébrales a été réalisée au moyen d'une adaptation statistique expressément développée pour ce travail (<http://www.madic.org/download/>). Nous proposons également une analyse en fonction de l'âge des souvenirs, afin de pouvoir contrôler l'éventuelle influence de ce facteur sur le patron

d'activations résultant de l'évocation des souvenirs, distribués depuis l'enfance jusqu'aux jours qui précèdent l'expérience en IRMf.

4.2 - Méthode

4.2.1 - Sujets

Dix sujets (5 hommes et 5 femmes), âgés de 37 à 45 ans ont pris part à cette expérience ($\mu = 42.4$, $\sigma = 2.27$). Tous sont droitiers et ont le français pour langue maternelle. Leur niveau d'étude est relativement homogène ($\mu = 17.8$, $\sigma = 3.55$).

4.2.2 - Procédure

4.2.2.1 - Recueil des souvenirs autobiographiques

Comme dans la plupart des études précédentes, les souvenirs autobiographiques sont obtenus avant l'expérience en IRMf (Addis et al., 2004a ; 2004b ; Graham et al., 2003 ; Greenberg et al., 2005b ; Maguire et al., 2000 ; Maguire et Frith, 2003a ; 2003b ; Ryan et al., 2001 ; Tsukiuria et al., 2002). Pour ce faire, nous utilisons la version française (Manning, 2002) du test de Crovitz (Crovitz et Schiffman, 1974), modifié selon Hodges et Ward (1989) et Graham et Hodges (1997). Le choix de ce test est motivé par le fait qu'il évalue spécifiquement, et de façon sensible, la composante épisodique de la mémoire autobiographique. Il nous permet par la suite d'obtenir une mesure précise du niveau de déficit des patients à qui nous avons proposé cette expérience de neuroimagerie (cf. chapitre 7). Le sujet doit évoquer un souvenir spécifique à partir de 20 mots indices fournis successivement par l'expérimentateur (voiture, livre, bouteille, etc.). Chaque mot est proposé quatre fois, pour permettre une répartition homogène des souvenirs en fonction de quatre périodes de temps : 0-9 ans ; 10-19 ans ; 20-29 ans ; et de 30 ans à l'année en cours. L'intervalle de temps alloué à la remémoration est de deux minutes par souvenir. Chaque remémoration se solde par l'attribution de deux mots représentatifs du souvenir en question, support de l'évocation lors de l'examen en IRMf (par exemple, anniversaire - modèle). Les mots indices et les périodes de temps sont proposés de façon aléatoire. Les sujets doivent fournir le plus de détails possible. Les scores sont attribués en fonction du caractère épisodique des souvenirs et de la quantité de détails, sur une échelle à cinq points : 0 = absence de souvenir / souvenir non lié à la cible ; 1 = définition sémantique ; 2 =

événement générique peu détaillé ; 3 = événement générique très détaillé ; 4 = événement spécifique peu détaillé ; 5 = événement spécifique très détaillé (figure 8).

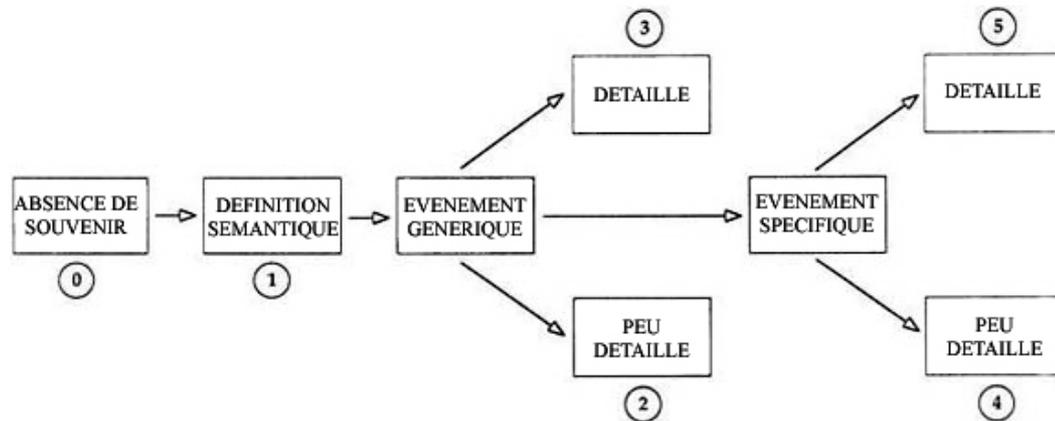


Figure 8. Système de notation utilisé pour le test de Crovitz (adapté de Graham et Hodges, 1997).

Le test est proposé au cours d'une seule session d'une durée approximative de quatre heures, quatre à six jours avant l'examen d'IRMf. Sur un total de 80, les 50 souvenirs autobiographiques les plus pertinents du point de vue de la richesse des détails et de l'épisodicité, i.e., ceux correspondants aux plus hauts scores, sont sélectionnés (score moyen sur l'échelle à 5 points : 4.84).

4.2.2.2 - Expérience en IRMf

4.2.2.2.1 - Matériel et stimuli

Les stimuli sont transmis visuellement au sujet par un système de lunettes à prisme, permettant de voir un écran placé à l'arrière du sujet (figures 9 et 10). Quelle que soit la tâche, les stimuli conservent le même format : les fichiers images sont créés avec le logiciel Adobe Photoshop 7.0, nous utilisons la police Arial Bold et une taille de caractère de 54 points. Les mots sont disposés en colonne. Ils sont écrits en traits blancs et s'inscrivent dans un rectangle à fond noir. Le programme de génération des stimuli a été écrit sous le logiciel Inquisit version 1.33. Pour répondre, le sujet dispose d'une souris d'ordinateur placée dans sa main droite. Les réponses « oui » sont fournies avec l'index (bouton gauche), les réponses « non » avec le majeur (bouton droit).



Figure 9. Imageur par RMf mis à disposition par le Laboratoire d'Imagerie in Vivo (UMR 7004). La photographie montre le lit sur lequel sont positionnés les sujets d'expérience.



Figure 10. Dispositif de transmission des stimuli visuels, placé à l'arrière du sujet.

4.2.2.2.2 - Tâche de mémoire autobiographique

Les souvenirs sélectionnés sont issus de façon quasi équivalente des quatre périodes de vie (0-9 ans = 12 SA ; 10-19 ans = 12 SA ; 20-29 ans = 13 SA ; 30 ans à l'année en cours = 13 SA). La condition expérimentale comporte 10 séquences de 7 stimuli, suivant une proportion de 5 paires de mots indices pour 2 distracteurs (il s'agit, dans ce dernier cas, de paires de mots indices appartenant à un autre sujet). Ces

distracteurs sont introduits dans le but de maintenir un niveau attentionnel homogène au sein des séquences de stimulation. Une souris d'ordinateur est placée dans la main droite du sujet, qui a pour consigne d'appuyer sur le bouton gauche dès lors que le souvenir correspondant aux mots indices est remémoré. Il doit appuyer sur le bouton droit dans le cas contraire, c'est-à-dire, lors de la présentation des distracteurs, ou si le souvenir ne peut être remémoré. Du fait de la procédure auto-rythmée, le sujet doit obligatoirement fournir une réponse.

4.2.2.2.3 - Tâche de contrôle de décision sémantique

Dans l'objectif de respecter les caractéristiques de la tâche expérimentale, nous avons créé, pour la tâche de contrôle, 75 paires de mots sémantiquement proches et 30 paires de mots dépourvues de lien sémantique. Le sujet doit juger de la présence ou non de ce lien. La constitution des différentes paires de mots s'inspire largement d'un test neuropsychologique utilisé dans l'évaluation de la mémoire sémantique, le test de « pyramides et palmiers » de Howard et Orchard-Lisle (1984), constitué de 52 planches comportant un substantif de référence (par exemple, pyramide) et deux substantifs tests dont l'un est sémantiquement lié au premier (palmier, sapin). Une expérience psychophysique, réalisée avec 20 sujets droitiers, a permis : (i) de vérifier la pertinence des paires de mots en termes de proximité sémantique, (ii) de sélectionner 50 paires de mots sémantiquement liés et 20 paires de mots dépourvus de lien sur la base des taux moyens de réponses correctes (RC) les plus élevés.

De façon similaire à la tâche expérimentale, la condition de contrôle comporte 10 séquences de 7 stimuli, ainsi qu'une proportion identique de réponses « oui » et « non ». Le sujet doit appuyer sur le bouton gauche si les deux mots sont sémantiquement liés (par exemple, tennis - raquette) ou sur le bouton droit dans le cas contraire (par exemple, moine - discothèque). De même que pour la tâche expérimentale, le sujet doit obligatoirement fournir une réponse. Nos deux tâches comportent ainsi des paires de stimuli verbaux, un processus décisionnel et une réponse motrice. Le choix de cette tâche de contrôle est également guidé par notre objectif d'étudier des patients en IRMf avec ce protocole. En effet, une tâche de contrôle de mémoire épisodique nous paraît difficilement adaptée à l'étude de patients qui présentent des troubles de la mémoire.

4.2.2.2.4 - Dessin expérimental

Le dessin expérimental a été construit, en premier lieu, en fonction des caractéristiques de la tâche de mémoire, c'est-à-dire en tenant compte de l'effort attentionnel spécifique du processus génératif de récupération des souvenirs autobiographiques. Dans ce cas, le temps de récupération peut varier d'un sujet à l'autre, mais aussi entre les souvenirs d'un même sujet (Conway et al., 2003), comme nous l'avons mentionné plus haut. Ainsi, plutôt que d'imposer au sujet un rythme de présentation constant, l'approche adoptée consiste à permettre au sujet d'auto-rythmer ses réponses. Par ailleurs, ce type de procédure s'intègre particulièrement bien dans un dessin expérimental de type événementiel, et permet d'introduire un décalage - induit par le sujet - entre séquence de présentation des stimuli et séquence d'acquisition. Cette approche comporte ainsi un second avantage, à savoir, l'optimisation de l'échantillonnage de la courbe hémodynamique. Cette optimisation se traduit par une meilleure détection des réponses hémodynamiques.

Les séquences expérimentales et de contrôle, décrites plus haut, sont présentées de manière alternée (figure 11). Elles sont entrecoupées de périodes de repos de 15 s durant lesquelles le sujet doit fixer une croix blanche sur fond noir située au centre de l'écran. Indépendamment de la condition, les stimuli sont présentés durant 1,24 s dans un ordre aléatoire, i.e., les paires de mots indices ne sont pas regroupés par période de vie. Toujours dans l'optique d'améliorer l'échantillonnage des réponses hémodynamiques, chaque réponse du sujet est suivie d'un intervalle post-réponse qui varie de 2 à 5 s pour la condition expérimentale et de 1.5 à 4.5 s pour la condition de contrôle. La durée de ces intervalles a été fixée de sorte qu'elle soit aussi proportionnelle que possible aux temps de réponses de chaque condition.

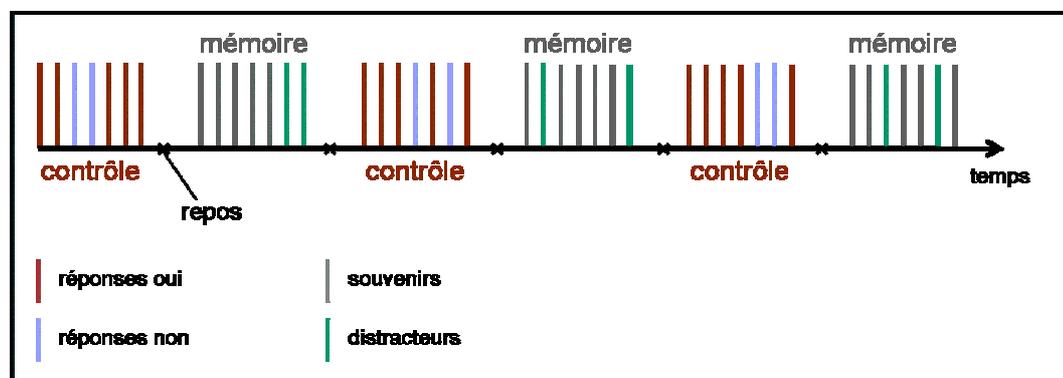


Figure 11. Représentation schématique du dessin expérimental.

4.2.2.2.5 - Entretien post-acquisition

Les événements autobiographiques remémorés lors de l'expérience d'IRMf sont évalués en termes de quantité de détails et de spécificité spatio-temporelle durant la passation du test de Crovitz. Néanmoins, directement après l'examen d'IRMf, on vérifie auprès du sujet si chaque paire de mots indices a généré l'évocation du souvenir correspondant et s'il s'agissait bien, le cas échéant, du souvenir d'origine. La méthodologie événementielle présente l'avantage de permettre une sélection des événements d'intérêts. Ainsi, sont exclus de l'analyse les événements qui ne sont pas évoqués ou qui ne correspondent pas aux souvenirs d'origine (cf. analyse des données).

4.2.2.2.6 - Méthode d'acquisition des images (méthodes de scanning)

Les volumes fonctionnels pondérés en T2 ont été acquis en séquence Blip-échoplaire. Les coupes axiales de 4 mm dans le plan CA/CP ont été acquises en mode entrelacé avec les paramètres suivants : matrice de 64x64 (taille de voxel 4x4x4 mm), TR = 2500 ms, TE effectif = 43 ms. Les images anatomiques ont été obtenues au moyen d'une séquence RARE pondérée en T2 utilisant les paramètres suivants : matrice de 128x128 (taille de voxel 2x2x2), TR = 14838 ms, TE = 18 ms, Turbofacteur = 8. L'acquisition de la série d'images fonctionnelles débute une fois l'état d'équilibre magnétique atteint (après 4 *dummy* scans).

4.2.2.2.7 - Traitement des données

Les données fonctionnelles ont été prétraitées puis analysées, dans un premier temps, avec le logiciel de traitement SPM99 (Statistical Parametric Mapping ; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London UK ; Friston et al., 1995). Les analyses concernant l'étude de la distribution temporelle des activations ont été effectuées avec la boîte à outils développée par Ciuciu et al. (2003).

Prétraitements

Les images fonctionnelles ont été réalignées sur le premier volume de la série, puis normalisées en référence à un modèle de cerveau standard (*template EPI* ; image de référence locale présentant les mêmes caractéristiques que les images acquises, proposée par l'Institut Neurologique de Montréal), lui-même placé dans le système de

coordonnées stéréotaxiques de Talairach, ou « espace de Talairach » (Talairach et Tournoux, 1988). Dans le contexte de la théorie des champs gaussiens, les données fonctionnelles ont ensuite été lissées spatialement au moyen d'un filtre gaussien de largeur à mi-hauteur égale à 4 mm. Des filtres de passe-haut et de passe-bas ont également été utilisés, dans le but de filtrer les données pour les artefacts d'origine physiologique.

Analyses du cerveau entier (whole brain analysis)

La réponse hémodynamique à chaque stimulus a été modélisée au moyen de la fonction de réponse hémodynamique canonique (FRH), mise à disposition dans SPM. Nous avons pris en compte dans les analyses les événements correspondant aux souvenirs d'origine, évoqués lors de l'expérience en IRMf. Dans un but d'homogénéisation, seuls les événements correspondant aux réponses « oui » de la condition de contrôle ont été modélisés.

La comparaison entre les conditions expérimentale et de contrôle a donné lieu à la construction de deux modèles distincts. Le premier modèle, le modèle complet, inclut tous les événements préalablement sélectionnés (souvenirs d'origine et réponses « oui » de la condition de contrôle). Le second modèle, le modèle réduit, a été construit dans le but d'apparier les événements de chaque condition en termes de durée d'acquisition. Cette analyse complémentaire nous permet de nous adapter au fait que les temps de réaction de la condition de mémoire autobiographique sont significativement plus longs que ceux de la condition de contrôle (cf. résultats comportementaux). Nous avons de fait exclu les événements expérimentaux associés aux temps de réaction les plus longs, tout en conservant un minimum de 15 événements par sujet (tableau 1).

Tableau 1. Temps total d'acquisition (en secondes) et nombre d'événements correspondants, par modèle (complet vs réduit) et par condition (déviations standard entre parenthèses).

	Condition de contrôle		Condition de mémoire autobiographique	
	Temps total	Nombre d'événements	Temps total	Nombre d'événements
Modèle complet	72.26 (11.04)	49 (0.94)	303.98 (136.63)	47.2 (2.48)
Modèle réduit	72.26 (11.04)	49 (0.94)	104.52 (15.42)	23.2 (11.14)

Dans un premier temps, pour chacune de ces deux analyses, la tâche expérimentale est comparée à la tâche de contrôle au niveau individuel. Ces contrastes linéaires de premier niveau sont ensuite introduits dans un second niveau d'analyse, nécessaire à la réalisation d'une analyse de groupe (*one sample t-test*). Ce type d'analyse, dite à effets aléatoires, permet d'effectuer des inférences à la population en tenant compte de la variabilité interindividuelle (Friston et al., 2002).

Afin de déterminer l'existence d'éventuelles différences entre les patrons de réponse correspondant à l'évocation de souvenirs issus de la première et de la dernière période de vie (souvenirs très anciens, $\mu = 34.8$ ans, $\sigma = 2.5$; souvenirs récents, $\mu = 4.5$ ans, $\sigma = 4$), des contrastes linéaires de premier niveau ont également été spécifiés entre ces deux périodes de temps, puis introduits dans une analyse de second niveau (*one sample t-test*).

Pour toutes ces analyses, le seuil statistique est fixé à $P < 0.01$, non corrigé pour les comparaisons multiples. La taille de clusters (i.e. ensemble de voxels) retenue équivaut à 30 voxels. Cette valeur est choisie en raison du volume des foyers attendus. Dans la mesure où le lobe temporal médian correspond à une petite structure et sur la base de son activation dans tous les contrastes de premier niveau, nous réduisons ce seuil à 10 voxels pour son exploration.

Analyses FRH de la distribution temporelle des activations

Dans un premier temps, nous avons défini 3 régions d'intérêt (ROI) pour chacun des sujets, au moyen de la boîte à outils développée par Brett et al., interfacée avec le logiciel SPM (MarsBaR, Marseille Boîte à Région d'intérêt ; <http://marsbar.sourceforge.net/>). Ces trois ROIs ont été dessinées d'un point de vue fonctionnel, c'est-à-dire sur la base des aires activées résultant du contraste entre la condition expérimentale et la condition de contrôle. Sur la base de l'observation d'une forte variabilité individuelle concernant les activations observées au sein du LTM, les ROIs, sphériques (radius de 10 mm), ont été définies à partir des cartes t individuelles et centrées sur le pic d'activation du cluster correspondant au gyrus parahippocampique gauche. Les ROIs correspondant aux régions du préfrontal dorso-latéral et du précuneus gauches ont été centrées sur les pics d'activation des clusters mis en évidence par l'analyse de groupe (cortex préfrontal = -50, 20, 28 ; précuneus = -8, -56, 36). Du fait de l'étendue plus importante de ces deux régions, par comparaison au lobe temporal médian, la taille de radius choisie est de 15 mm.

Les FRH correspondant à ces trois régions ont ensuite été estimées avec la boîte à outils FRH, également interfacée avec le logiciel SPM, mise au point par Ciuciu et al. (Ciuciu et al., 2003 ; <http://www.madic.org/download/>). Dans sa version initiale, cette boîte à outils permettait une comparaison statistique entre les réponses résultant de deux conditions, dans une même région. Une statistique complémentaire visant la comparaison des réponses à une même condition dans deux régions distinctes a été spécialement développée pour répondre aux questions posées dans la présente étude (version 2.6-6). Cette méthode s'inscrit dans un cadre bayésien et fournit, au contraire de l'approche SPM, une estimation non paramétrique de la réponse cérébrale, par moyennage effectué sur les temps d'évolution des réponses cérébrales calculées dans chacune des ROIs, pour chaque condition. L'estimation est obtenue sous une forme non supervisée et s'effectue, typiquement, sur un intervalle de temps de 25 s. De façon similaire à l'approche SPM, une première étape consiste en l'estimation des courbes FRH individuelles, qui sont ensuite introduites dans un second niveau d'analyse tenant compte de la variabilité interindividuelle. Au préalable, un test statistique permettant la détection des activations a été appliqué pour confirmer l'implication de nos trois régions d'intérêt dans la remémoration des souvenirs autobiographiques. Enfin, dans l'optique de tester l'hypothèse d'une latence de pic plus précoce au sein de la région préfrontale dorso-latérale, par comparaison au LTM et au précuneus, un test statistique dit de divergence a été appliqué pour comparer les courbes FRH estimées au sein des trois ROIs. Ces tests statistiques ont été effectués sur une fenêtre temporelle de 4 à 8 s, se situant autour du pic de la réponse de la région préfrontale (cf. résultats).

4.3 - Résultats

4.3.1 - Récupération des souvenirs autobiographiques

4.3.1.1 - Données comportementales

Le taux moyen de réponses correctes est de 93.6% ($\sigma = 4.97$) pour la condition expérimentale, et de 98.4% ($\sigma = 1.83$) pour la condition de contrôle. Les temps de réponse (TR) moyens correspondants s'élèvent respectivement à 6.45 s ($\sigma = 2.84$ s) pour la condition de mémoire autobiographique, et à 1.47 s ($\sigma = 0.24$ s) pour la condition de contrôle. Du fait de l'utilisation de la procédure auto-rythmée, le nombre d'images

fonctionnelles acquises varie entre les sujets ($\mu = 495.4$, $\sigma = 58.1$). Le nombre d'événements sélectionnés a posteriori et les scores correspondants obtenus au test de Crovitz, en fonction de la période de temps, sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Nombre d'événements inclus dans l'expérience (par période de vie) et scores associés obtenus au test de Crovitz (déviations standard entre parenthèses).

	Nombre d'événements	Scores au test de Crovitz
Période 1 (souvenirs anciens)	11.2 (0.79)	4.63 (0.28)
Période 2	11.1 (0.87)	4.81 (0.2)
Période 3	12.4 (0.7)	4.95 (0.07)
Période 4 (souvenirs récents)	12.1 (0.87)	4.96 (0.07)

4.3.1.2 - Données IRMf

4.3.1.2.1 - Modèle complet

Les régions plus spécifiquement activées par notre condition d'intérêt, comparativement à la condition contrôle, sont observées de façon prédominante au sein de l'hémisphère gauche. Le pattern d'activation inclut le cortex frontal dorso-latéral gauche, le cortex frontal médian, la jonction fronto-temporale (FT) gauche et la région frontale inférieure droite, les cortex retrosplénial et cingulaire postérieur, le cuneus et le precuneus, le carrefour temporo-pariéto-occipital (TPO) gauche et dans une moindre mesure la région homologue droite. Nous notons également l'activation du cortex inféro-temporal et du noyau caudé (la figure 12 et le tableau 3 montrent le détail des activations et les coordonnées de Talairach associées). L'activité du gyrus parahippocampique gauche est mise en évidence avec une étendue de cluster de 10 voxels (tableau 3).

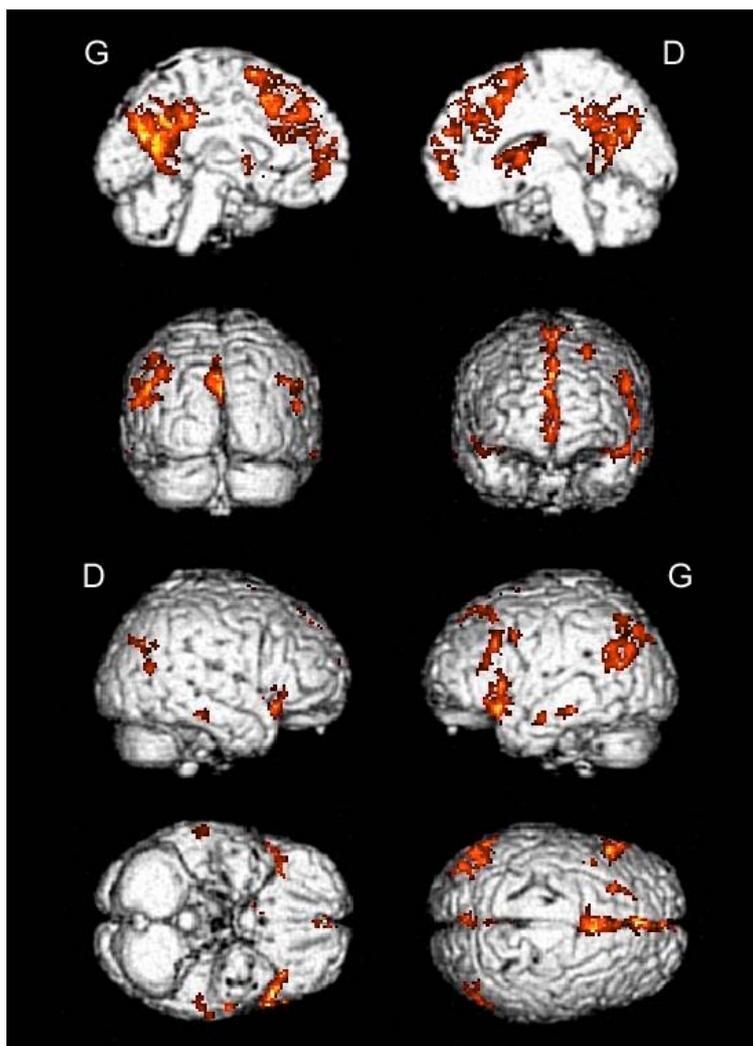


Figure 12. Modèle de cerveau en 3D montrant les foyers d'activations cérébrales associés à l'évocation des souvenirs autobiographiques ($P < 0.01$, $k = 30$). D = hémisphère droit ; G = hémisphère gauche

Tableau 3. Localisation des activations cérébrales associées à l'évocation des souvenirs autobiographiques (n = 10 ; P < 0.01).

Régions cérébrales	Taille de Cluster	Z score	Coordonnées (x, y, z)
Précuneus bilatéral et région cingulaire bilatérale (BA 7, 30, 31)	1524	5.02	-8 -56 36
Frontal dorso-latéral gauche (BA 9, 46))	149	3.69	-50 20 28
Frontal moyen gauche (BA 6)	65	4.51	-26 24 56
Frontal moyen gauche (BA 9)	51	4.11	-42 10 38
Frontal médian supérieur bilatéral (BA 6, 8, 32)	1059	4.32	-4 38 36
Frontal antéro-médian bilatéral (BA 10)	243	3.93	2 50 -2
Jonction fronto-temporale gauche (BA 44, 47, 38)	347	4.27	-58 16 6
Carrefour temporo-pariéto-occipital gauche (BA 39, 19)	378	4.01	-48 -72 30
Cuneus gauche (BA 19)	92	3.76	-34 -86 34
Temporal inférieur gauche (BA 20)	34	3.74	-58 -10 -22
Carrefour temporo-pariéto-occipital droit (BA 40, 39, 19)	69	3.40	58 -60 30
Temporal postérieur moyen droit (BA 19)	39	4.33	54 -62 18
Frontal inféro-latéral droit (BA 47, 45)	127	3.34	40 22 0
Temporal inférieur droit (BA 20)	31	3.08	64 -34 -18
Noyau caudé droit	219	3.98	14 6 10
Gyrus parahippocampique gauche (BA 35)	10	3,33	-20 -26 -18

BA = aire de Brodmann

4.3.1.2.2 - Modèle réduit

Le pattern d'activation résultant de cette analyse complémentaire est légèrement moins étendu, mais cependant quasi identique à celui révélé par le modèle complet (figure 13). L'activation du gyrus parahippocampique est notée avec une étendue de cluster de 8 voxels (pic du cluster : $-18, -24, -18$).

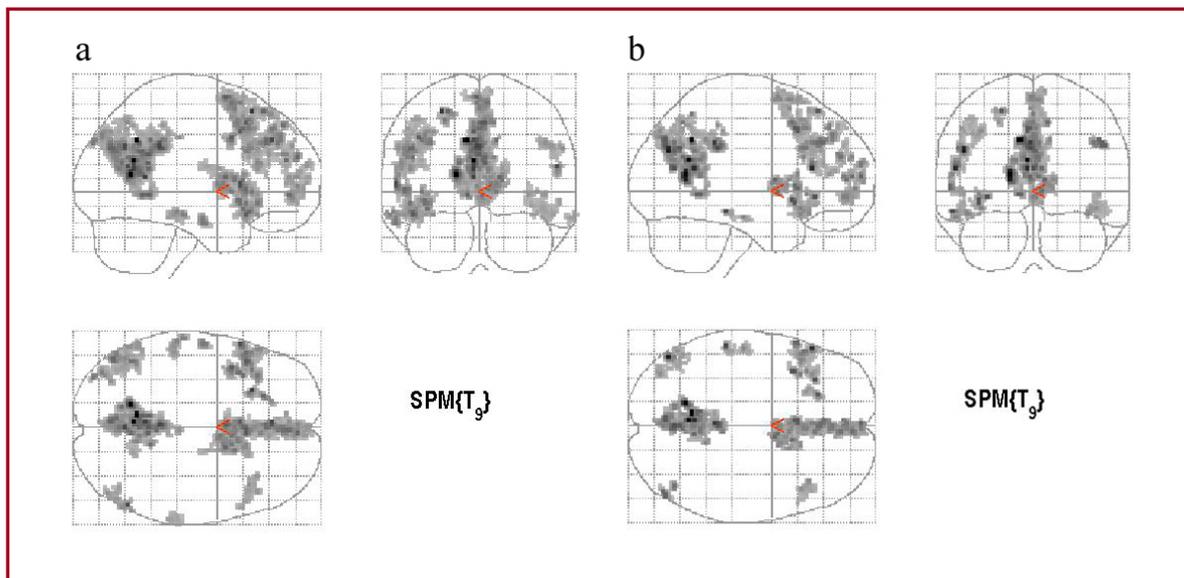


Figure 13. Cartes d'activations statistiques montrant les activations cérébrales associées à l'évocation des souvenirs, révélées par le modèle complet (a) et par le modèle réduit (b) ($P < 0.01$, $k = 30$).

4.3.1.2.3 - Comparaison entre souvenirs anciens et récents

Données comportementales

Les TR moyens correspondant aux souvenirs anciens (6.19 s ; $\sigma = 3.27$ s) diffèrent significativement de ceux correspondant aux souvenirs récents (6.7 s ; $\sigma = 3.3$ s) ($t = 2.34$, $P < 0.05$). Les scores obtenus au test de Crovitz diffèrent également de façon significative entre les deux périodes de temps ($t = -4.28$, $P < 0.05$).

Données IRMf

Par comparaison aux souvenirs récents, la récupération des souvenirs anciens implique l'activation de la jonction temporo-occipitale droite (figure 14a et tableau 4). On observe également l'activation du gyrus parahippocampique gauche, dans sa partie

la plus postérieure, avec une étendue de cluster de 10 voxels (tableau 4). Le contraste inverse montre, lors de la récupération des souvenirs récents, une activité plus importante du gyrus frontal supérieur gauche, du cortex cingulaire postérieur, du cuneus, et dans la partie postérieure des gyri temporaux moyen et supérieur (figure 14b et tableau 4).

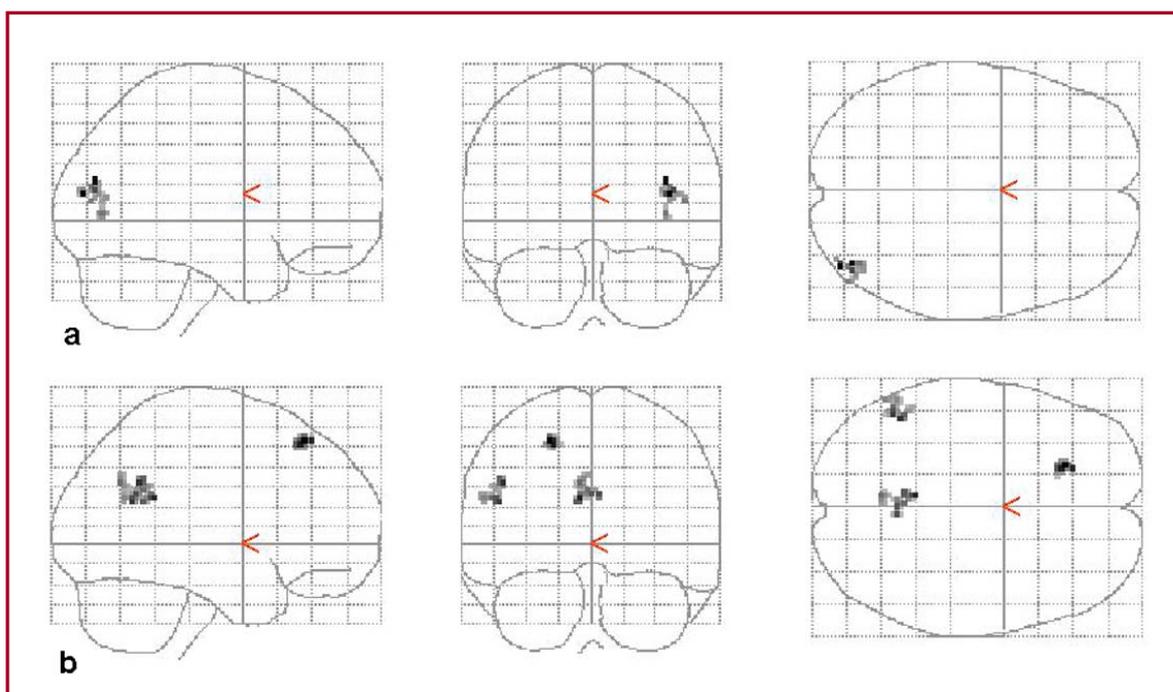


Figure 14. Cartes d'activations statistiques montrant les activations cérébrales associées à l'évocation des souvenirs anciens (a) et récents (b) ($P < 0.01$, $k = 30$).

Tableau 4. Comparaison directe entre les souvenirs anciens et récents (n = 10 ; P < 0.01).

Régions cérébrales	Taille de Cluster	Z score	Coordonnées (x, y, z)
<i>Souvenirs anciens vs récents</i>			
Occipital moyen droit (BA 19)	34	3.36	40 -84 14
Gyrus parahippocampique gauche (BA 27)	10	3.71	-24 -34 -6
Gyrus parahippocampique gauche (BA 36)	10	3.60	-36 -32 -26
<i>Souvenirs récents vs anciens</i>			
Frontal supérieur gauche (BA 8)	32	3.73	-22 32 54
Cortex cingulaire postérieur et précuneus bilatéral (BA 23, 31, 7))	48	3.45	-6 -46 24
Temporal postérieur supérieur gauche (BA 39)	45	3.37	-46 -54 32

BA = aire de Brodmann

4.3.1.2.4 - Analyses FRH

Le test de détection permet de confirmer l'activation significative des trois régions d'intérêt (P < 0.0001). La comparaison inter régions montre une différence significative entre la courbe estimée dans la région préfrontale dorso-latérale et les courbes estimées au sein du LTM (P = 0.04) et du précuneus (P = 0.0003). La figure 15 permet de voir que l'atteinte du pic de la réponse du CPF s'effectue à 7.5 s après le début de la présentation des stimuli. Cette réponse est plus précoce que celles estimées dans les régions du LTM et du précuneus, dans lesquelles le pic est atteint aux alentours de 10 s.

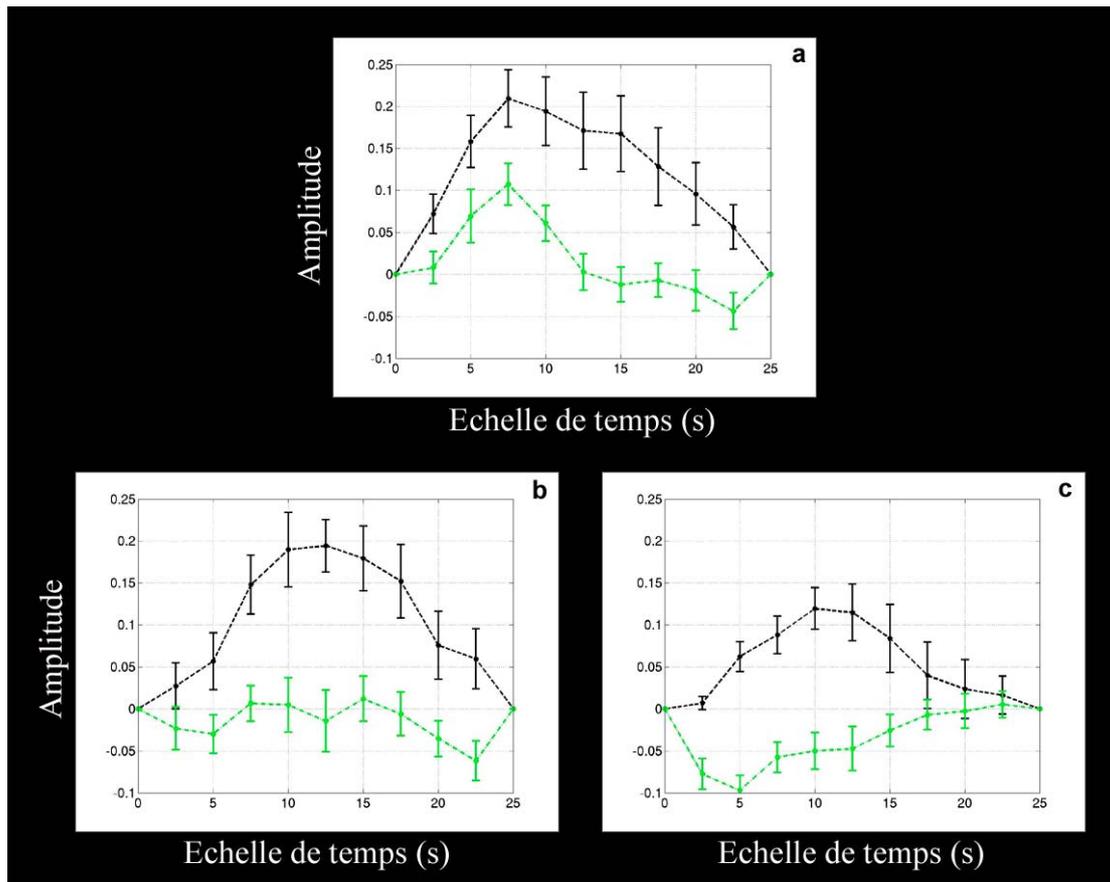


Figure 15. Estimation des réponses hémodynamiques au sein du cortex préfrontal dorso-latéral (a), du lobe temporal médian (b) et du précuneus (c). Les courbes en noir correspondent à la condition de mémoire autobiographiques et les courbes en vert à la condition de contrôle.

4.4 - Discussion

La principale contribution de ce travail réside dans l'obtention, pour la première fois en IRMf, d'informations tant de nature spatiale que temporelle sur les corrélats neuraux de la mémoire autobiographique et ce, de façon simultanée sur le même ensemble de données. Conformément à nos prédictions, ces résultats sont en accord avec le modèle postulé par Conway et Pleydell-Pearce (2000).

Les résultats issus de l'approche SPM classique confirment, dans un premier temps, l'implication des deux pôles centraux d'activation suggérés par le modèle, i.e., le cortex préfrontal dorso-latéral gauche et les régions postérieures. Sur cette base, les analyses FRH nous permettent de montrer une précocité de la réponse préfrontale, dont la latence au pic est

observée 2.5 s plus tôt qu'au sein du lobe temporal médian et du précuneus. Ces données semblent confirmer, par conséquent, le rôle du CPFDL gauche en tant que support du processus génératif de récupération, qui constituerait ainsi le point d'entrée au sein du stock de connaissances autobiographiques. Dans cette étude, le processus génératif de récupération est probablement mis en œuvre, en premier lieu, du fait de la nécessité, pour les sujets, d'un accès initial à une période de vie, mais aussi du fait de l'association indispensable à établir entre la paire de mots indices et le souvenir correspondant.

Concernant les régions postérieures, par comparaison aux résultats obtenus par Conway et al. dans leur étude en TEP (1999), qui montrait l'activation du carrefour TPO gauche, le réseau d'activations que nous observons ici est plus étendu et implique dans une moindre mesure le carrefour TPO droit. L'étude en TEP en question incluait uniquement une phase de récupération de 5 s, tandis que dans l'étude en EEG (Conway, 2001b), une fois le souvenir reconstruit, un intervalle de temps était spécifiquement alloué à la phase de maintien, durant laquelle un déplacement de l'activité, du carrefour TPO gauche vers son homologue droit, a été observé. Les instructions de remémoration fournies à nos participants, de pair avec un temps moyen de reconstruction du souvenir équivalent à 6.45 s, pourrait expliquer l'activation postérieure droite mise en évidence dans la présente étude. Indépendamment de la latéralisation, en accord avec le modèle de Conway et Pleydell-Pearce (2000) et les études précédentes de neuroimagerie, il paraît évident que les activations postérieures que nous rapportons ici reflètent l'accès aux sites de stockage des représentations sensori-perceptives, i.e. le niveau des événements spécifiques décrit par les auteurs (*Event Specific Knowledge*). Ces représentations sous-tendent l'imagerie visuelle, caractéristique de la remémoration de souvenirs autobiographiques (Conway, 2001b ; Fletcher et al., 1995 ; Greenberg et Rubin, 2003 ; Rubin et Greenberg, 1998 ; Greenberg et al., 2005a ; 2005b).

Comment expliquer le fait que les travaux précédents, portant sur l'étude de la mémoire autobiographique en neuroimagerie, n'ont pas rapporté l'activation du cortex préfrontal dorso-latéral gauche ?

Cette absence d'activation pourrait être liée à divers aspects méthodologiques. a) Dans certaines études, en particulier celles réalisées par Maguire et son équipe (par exemple, Maguire et Mummery, 1999 ; Maguire et Frith, 2003a ; 2003b), l'absence d'activation du CPFDL gauche pourrait résulter de la tâche de mémoire autobiographique utilisée. En effet, les sujets devaient écouter, passivement, des phrases à contenu autobiographique, puis juger

de leur véracité par des réponses « oui » / « non ». De façon similaire, dans l'expérience de Levine et al. (2004), les participants écoutaient des enregistrements, relatant la description d'événements personnellement vécus. b) Dans d'autres études, il est possible que la mise en jeu du processus génératif de récupération ait été minimisée par le type d'indice utilisé, guidant directement le sujet vers une situation spatio-temporelle particulière (« visiter un musée », Niki et Luo, 2002), ou vers un événement autobiographique spécifique (« apprendre à conduire », Ryan et al., 2001). c) Un troisième cas de figure concerne les études qui permettent aux sujets de contourner l'accès initial à la période de vie, par exemple, quand les sujets sont explicitement informés de la période d'occurrence de l'événement à évoquer (Cabeza et al., 2004 ; Gilboa et al., 2004 ; Graham et al., 2003 ; Tsukiuria et al., 2002). d) Enfin, il est possible que les activations résultant de la phase de maintien du souvenir aient bénéficié d'une meilleure détection que celles liées aux phases précoces de construction, notamment dans les études utilisant des dessins expérimentaux comportant des intervalles longs, au-delà de 20 s (par exemple, Graham et al., 2003 ; Greenberg et al., 2005b). Cette dernière suggestion pourrait expliquer, au moins partiellement, l'activation du cortex préfrontal dorso-latéral gauche observée par Piefke et al. (2004), dans la mesure où les intervalles proposés n'excédaient pas 5.3 s. Dans cette étude, en dépit de l'utilisation d'indices de récupération relativement spécifiques (phrases à contenu autobiographique), le nombre important d'événements à évoquer (240) peut aussi avoir contribué à augmenter le processus génératif de récupération. Enfin, l'activation préfrontale gauche (BA 6) notée par Piolino et al. (2004) et interprétée en termes de récupération générative, pourrait aussi résulter de la réponse motrice fournie par les sujets. En effet, le patron d'activation mis en évidence résultait d'une conjonction entre les deux conditions expérimentales (souvenirs récents et souvenirs anciens), comparée avec une ligne de base qui n'impliquait pas, pour sa part, de réponses motrices. Cette possibilité est en outre en cohérence avec l'activation massive du cervelet ipsi-latéral à la réponse.

Le second point central de cette étude concerne la durée de la fenêtre temporelle allouée à l'évocation de souvenirs autobiographiques. La procédure auto-rythmée mise en place dans cette étude nous permet d'approcher à un peu plus de 6 s le flux temporel moyen des activations, qui sous-tendent la reconstruction des souvenirs, et qui s'étendent suivant l'axe antéro-postérieur que nous avons décrit, du point d'entrée jusqu'au stock de représentations sensori-perceptives.

4.4.1 - Contribution des autres aires activées

Cortex frontal antéro-médian

L'activation de cette partie médiane du cortex préfrontal est rapportée dans bon nombre des études précédentes réalisées en neuroimagerie (par exemple, Addis et al., 2004a ; Ryan et al., 2001 ; Levine et al., 2004 ; Cabeza et al., 2004 ; voir aussi Gilboa, 2004, pour une revue sur les activations frontales associées à la mémoire autobiographique). Maguire et al. (2001b) l'ont interprétée en termes de vérification des souvenirs ayant une signification personnelle. L'activation de cette région a également été observée lors de la récupération de la sémantique personnelle (ou faits autobiographiques), autrement dit d'informations personnelles dénuées de tout contexte spatio-temporel (Maguire et Frith, 2003a). D'autres auteurs, tels que Gusnard et al. (2001) et Kelley et al. (2002), sur la base d'expériences utilisant des tâches de jugements concernant respectivement des photos à connotation affective et des traits de caractère, ont suggéré le rôle du cortex préfrontal médian, de façon plus générale, dans les processus de traitement d'informations référant à soi. En accord avec ces données, dans notre étude, l'augmentation d'activité dans cette région semble refléter le traitement de connaissances pertinentes du point de vue du soi, inhérentes aux souvenirs passés.

Gyri frontaux inférieurs

Le rôle de ces structures a été très récemment étudié en IRMf, chez des sujets normaux, par Greenberg et al. (2005b), qui suggèrent une contribution plus importante du gyrus frontal inférieur droit comparativement à son homologue gauche (chapitre 3). Auparavant, les gyri frontaux inférieurs, parties frontales des jonctions dites fronto-temporales, ont surtout fait l'objet d'investigations cliniques, sur la base de performances de patients présentant des troubles mnésiques rétrogrades. La jonction droite tiendrait le rôle de médiateur entre les processus de récupération et les informations stockées dans un contexte de remémoration autobiographique, tandis que la jonction gauche exercerait une fonction similaire lors de la récupération d'informations de nature sémantique (Markowitsch, 1995 ; cf. chapitre 2).

Est-il possible de réconcilier ces données avec la mise en évidence, dans notre étude, d'une activation plus étendue de la jonction FT gauche ?

L'observation d'un cas clinique présentant un déficit de mémoire autobiographique résultant d'une lésion du pôle temporal gauche apporte une première nuance au tableau décrit ci-dessus (Evans et al., 1996). Par ailleurs, les conclusions tirées sur le rôle des structures cérébrales, dans le domaine clinique et dans celui de la neuroimagerie des sujets sains, ne

semblent pas entièrement comparables. En effet, selon Farah et Aguirre (1999) et Price et al. (1999), les études de lésions permettraient de mettre en évidence les régions revêtant un caractère essentiel dans la réalisation d'un processus cognitif donné, tandis que la neuroimagerie permettrait de révéler les régions qui y contribuent. Ainsi, nous pourrions suggérer que la jonction FT gauche ne soit pas essentielle à la récupération de souvenirs autobiographiques, tout en étant impliquée dans un mode de fonctionnement normal.

Lobe temporal médian gauche

En accord avec la majorité des études antérieures, nos données montrent une activation du LTM latéralisée à gauche. Le cluster d'activation observé se situe dans le gyrus parahippocampique et non pas au sein de l'hippocampe. Il convient néanmoins de préciser que les études passées montrant une augmentation d'activité dans cette région affichent une importante variabilité, tant au niveau de la structure temporo-médiane impliquée que de la localisation de l'activation le long de l'axe antéro-postérieur. Il apparaît de fait, à ce jour, presque impossible d'obtenir un tableau consensuel. De façon similaire, certains auteurs semblent conclure à des activations de l'hippocampe, alors que les coordonnées de Talairach associées correspondraient plutôt au gyrus parahippocampique (par exemple, Cabeza et al., 2004). Tel que récemment suggéré par Levine et al. (2004), les paramètres d'acquisition EPI classiques, fréquemment utilisés dans les études en IRMf, pourraient ne pas être suffisamment sensibles dans la détection des activations temporo-médianes. En effet, une perte de signal est couramment observée dans ces régions, du fait des artefacts de susceptibilité magnétique (Devlin et al., 2000 ; Greicius et al., 2003 ; Ojemann et al., 1997).

Un accroissement de connectivité effective entre ces deux régions, hippocampe et gyrus parahippocampique gauche, a été mis en évidence lors de l'évocation d'événements personnels (Maguire et al., 2000 ; cf. chapitre 3). Selon Addis et al. (2004b), ces deux régions s'intégreraient dans une même unité fonctionnelle, et travailleraient de concert dans le traitement des souvenirs autobiographiques. Ces résultats semblent ainsi confirmer la contribution du gyrus parahippocampique gauche dans le renforcement du processus de liage vers et entre les traces mnésiques corticales, qui débiterait au sein de l'hippocampe gauche (par exemple, Gilboa et al., 2004).

Région cingulaire

L'activation de ces structures, souvent associée à la récupération d'événements autobiographiques (par exemple, Gilboa et al., 2004 ; Greenberg et al., 2005b ; Levine et al., 2004 ; Maguire et al., 2000 ; Piolino et al., 2004), est également observée dans des études de mémoire épisodique impliquant des stimuli de laboratoire (par exemple, Dobbins et al., 2002 ; Eldridge et al., 2000 ; Henson et al., 1999 ; Wiggs et al., 1999). De façon complémentaire, dans le domaine clinique, Valenstein et al. (1987) ont proposé le terme d' « amnésie rétrospléniale », pour désigner un cas d'amnésie antérograde et rétrograde, résultant d'une hémorragie au niveau d'une malformation artério-veineuse elle-même adjacente au splénium. Plus pertinent du point de vue de la thématique abordée dans ce travail est le patient décrit par Gainotti et al. (1998), qui présente un déficit de mémoire rétrograde pour les événements personnels, suite à une lésion du cortex rétrosplénial (cf. chapitre 2). D'autres études de neuroimagerie (par exemple, Maddock, 1999 ; Maddock et al., 2001 ; Piefke et al., 2003 ; Shah et al., 2001) ont suggéré le rôle de cette région dans le traitement de stimuli émotionnels et / ou d'informations pertinentes pour soi. Dans notre étude, une échelle évaluant la valence (positive ou négative) et l'intensité des émotions avait été proposée, pour chaque souvenir évoqué, lors de l'entretien post-scanning. Notre but était, initialement, de procéder à des classifications a posteriori entre souvenirs émotionnels et non émotionnels, afin de comparer les activations résultant de ces deux types de stimuli. Les résultats se sont révélés peu probants, dans la mesure où ils ne nous ont pas permis d'atteindre notre objectif de départ, mais fort utiles d'un point de vue qualitatif. En effet, pour près de la moitié des sujets, la quantification des émotions n'a pas été possible, selon eux du fait d'une inhibition de celles-ci dans cet environnement particulier qu'est l'imageur par RMf. Cette observation ne nous permet cependant pas de nous prononcer quant au caractère émotionnel ou non des souvenirs évoqués. En effet, selon Davidson (2003), les résultats de ce type d'évaluation comportementale ne sont pas toujours source d'information pertinente, dans la mesure où la plupart des émotions que nous générons sont susceptibles d'être non conscientes. Certains auteurs ont suggéré le rôle crucial des stimuli émotionnels pour l'individu en ce qu'ils guident nos prises de décisions ainsi que la mise en place de réponses comportementales adaptées (par exemple, Bechara et al., 1999 ; Damasio, 1999 ; LeDoux, 2002). Sur cette base, les stimuli émotionnels peuvent être considérés comme des stimuli pertinents pour soi (Northoff et Bermpohl, 2004). Par conséquent, nous privilégions l'idée que l'activation de la région cingulaire postérieure reflète, plus généralement, le traitement de stimuli ayant une

signification personnelle. A l'appui de cette suggestion, Maguire et Frith (2003a) ont montré l'activation conjointe des cortex retrosplénial et frontal antéro-médian lors de l'évocation de faits autobiographiques, autrement dit d'informations décontextualisées du point de vue spatio-temporel et émotionnel. Ceci laisse à penser que deux structures clés, i.e. les cortex retrosplénial / cingulaire postérieur et frontal médian, interagiraient lors du traitement d'informations pertinentes pour soi.

4.4.2 - Comparaison entre les souvenirs anciens et récents

Les résultats ont montré, pour les souvenirs anciens, une augmentation d'activité dans la partie postérieure du gyrus parahippocampique gauche et au sein du lobe occipital droit. Ces loci d'activations ne se superposent pas au réseau d'activation précédemment discuté. Par conséquent, ces activations pourraient être interprétées en termes de sites de stockage additionnels, en accord avec les prédictions de la MTT (Nadel et Moscovitch, 1997) quant à la multiplicité des traces mnésiques néocorticales pour les souvenirs les plus anciens.

A l'inverse, les deux loci plus activés par l'évocation des souvenirs récents, le cortex cingulaire et le precuneus, ainsi que la partie postérieure du cortex temporal supérieur, n'apparaissent pas spatialement distincts du réseau d'activation décrit auparavant. Les événements récents ont été rappelés moins rapidement que les anciens et étaient aussi plus détaillés (cf. données comportementales). Ces deux observations pourraient expliquer l'activation préfrontale gauche associée aux souvenirs récents. De façon alternative, il est envisageable que lors la passation du test de Crovitz, nos participants aient fourni davantage d'efforts durant la récupération des événements autobiographiques les plus anciens. En corollaire, cet effort cognitif plus important a pu bénéficier à la récupération de ces souvenirs durant l'examen en IRMf, dans le sens d'une moindre contribution du processus génératif.

Au final, les différences minimales mises en évidence par cette comparaison, nous assurent que le patron d'activation général ne peut pas être simplement expliqué en termes d'âge des souvenirs.

4.4.3 - Considérations méthodologiques

La tâche de contrôle utilisée dans notre protocole implique le traitement d'informations de nature sémantique, tout comme une majorité des études publiées (par exemple, Addis et al., 2004a ; Greenberg et al., 2005b ; Levine et al., 2004 ; Maguire et al., 2000 ; Maguire et Frith, 2003a), et est appariée en termes de composantes perceptive et motrice avec la tâche de

mémoire autobiographique. Le problème concernant les temps de réaction, significativement plus longs pour la condition expérimentale, a pu être résolu au moyen du modèle réduit, qui montre un pattern d'activation un peu moins étendu mais quasiment identique à celui révélé par le modèle complet.

Nous avons mis en place une procédure auto-rythmée, dans le but de nous ajuster à la variabilité temporelle inhérente à la récupération des souvenirs autobiographiques. Ce choix a également été largement motivé par notre souhait d'utiliser ce protocole expérimental pour étudier les bases neurales des souvenirs résiduels de patients présentant un déficit de cette composante mnésique. L'intérêt de cette procédure dans l'investigation de patients cérébro-lésés a été souligné, par exemple, par Macotta et al. (2001). En outre, cette approche méthodologique a déjà été appliquée à l'étude de fonctions mnésiques (Daselaar et al., 2001), et proposée à des sujets âgés (Daselaar et al., 2003). L'utilisation d'une méthodologie auto-rythmée permet par ailleurs de minimiser l'intrusion éventuelle de processus non liés à la tâche, durant le délai séparant la réponse du sujet et l'occurrence du stimulus suivant. Ce type de processus peut en effet être à l'origine de désactivations (Binder et al., 1999 ; Tieleman et al., 2005). Cet avantage majeur a pu contribuer à compenser les différences de TR observées entre nos deux conditions. Les mesures de temps de réaction constituent, selon nous, une source d'information utile et pertinente. Il apparaît de fait surprenant qu'une seule des études de neuroimagerie antérieures, à notre connaissance, y ait prêté attention (Greenberg et al., 2005b). Dans le présent travail, la mesure des TR indique que le temps moyen nécessaire à l'évocation complète d'un souvenir équivaut à 6.45 s. Il nous est de plus possible d'écarter la possibilité que ce temps moyen d'évocation s'explique par le recueil des souvenirs avant l'expérience en IRMf et ce, grâce à une étude parallèle spécifiquement conçue dans le but d'éviter un rafraîchissement des traces mnésiques avant la session d'IRMf, dans laquelle les TR mesurés sont fortement similaires (Denkova et al., article en révision).

En conclusion, au moyen d'une procédure événementielle auto-rythmée, nous avons montré l'implication d'un réseau cérébral étendu, prédominant au sein de l'hémisphère gauche, en accord avec la littérature antérieure à ce travail. Nos données contribuent à l'étude des relations entre les différentes régions cérébrales qui sous-tendent des étapes distinctes de la remémoration des souvenirs. Elles contribuent aussi à résoudre la controverse actuelle concernant la fenêtre temporelle nécessaire à l'évocation des événements autobiographiques. Enfin, la solidité des résultats obtenus nous permet de suggérer l'applicabilité du présent protocole à l'étude des souvenirs résiduels chez des patients cérébro-lésés (cf. chapitre 7).

5 - EXPERIENCE 2 : PROPOSITION D'ETUDE DES SOUBASSEMENTS NEUROANATOMIQUES DU VOYAGE MENTAL DANS LE TEMPS

5.1 - Introduction

Dans la théorie de Tulving (2001, 2002), la composante épisodique de mémoire autobiographique (que nous continuerons d'appeler « mémoire autobiographique », en référence à Gilboa, 2004), se rapporte à un système neurocognitif unique, défini tant par son contenu (événements personnellement vécus et localisés d'un point de vue spatial et temporel), que par cet état de conscience particulier qui accompagne la récupération, la conscience auto-noétique. Ce système de mémoire sous-tend une capacité fondamentale, typiquement humaine : le voyage mental à travers le temps (cf. chapitre 1). Cette capacité inclut non seulement la remémoration d'événements passés, accompagnée des pensées et sentiments présents au moment de l'expérience vécue, mais aussi, la possibilité de se projeter mentalement au sein d'événements susceptibles de s'inscrire dans notre vie future (Suddendorf et Corballis, 1997 ; Tulving, 2001 ; Wheeler et al., 1997). Cette faculté est indissociable du sentiment de continuité de tout individu entre son passé, son présent, et l'avenir vers lequel il tend. En effet, les événements issus de notre passé personnel fourniraient les bases nécessaires à la construction de possibles événements futurs (Atance and O'Neill, 2001 ; D'Argembeau et Von Der Linden, 2004 ; Suddendorf et Busby, 2003b ; Tulving, 2001).

Cependant, dans la mesure où les études précédentes de neuroimagerie se sont exclusivement intéressées à la remémoration d'événements passés, notre connaissance des substrats neuraux sous-tendant l'évocation d'événements futurs sont à ce jour minimes. L'implication du cortex préfrontal, dans cette capacité de faire l'expérience de nos projets, a toutefois été postulée par Wheeler et al. (1997). Une étude clinique récente, réalisée par Fellows et Farah (2005), permet de préciser cette hypothèse en termes de localisation. Ces auteurs, sur la base d'une comparaison entre les performances de patients présentant des lésions frontales dorso-latérale ou ventro-médiane, ont mis en évidence que ce seul ce dernier groupe de patients présentait un déficit dans une épreuve de génération d'événements futurs. Cette observation souligne de toute évidence le rôle du cortex préfrontal médian dans la capacité à se projeter dans l'avenir. Par ailleurs, la recherche clinique semble également

mettre en exergue le rôle potentiel du lobe temporal médian dans la capacité d'évoquer mentalement des événements futurs. En effet, Tulving (1985) rapporte le cas d'un patient (KC) qui, outre son déficit de récupération de souvenirs autobiographiques, se trouve dans l'incapacité d'anticiper des événements futurs, suite à une atrophie sévère des hippocampes et des gyri parahippocampiques. L'atteinte lésionnelle de KC touche toutefois également les cortex occipito-temporal et fronto-pariétal gauches (voir Rosenbaum et al., 2000, pour le détails des lésions). Rosenbaum et al. (2004) ont récemment conduit des analyses comportementales complémentaires, visant l'étude de l'influence d'éventuels déficits des capacités d'imagerie visuelle, et / ou de récupération stratégique d'informations passées, sur le déficit de mémoire autobiographique du patient KC. Sur la base des résultats obtenus, les auteurs semblent néanmoins privilégier l'hypothèse d'un lieu causal entre la lésion hippocampique et le déficit de mémoire autobiographique de ce patient.

L'expérience en TEP réalisée par Okuda et al. (2003) constitue la première étude de neuroimagerie, à notre connaissance, qui inclut de façon simultanée les composantes temporelles passée et future. Les résultats obtenus semblent indiquer que les actes de pensée orientés vers le passé et le futur partagent des bases cérébrales communes impliquant en particulier la région antéro-médiane du cortex frontal ainsi que le lobe temporal médian.

Les auteurs mettent néanmoins en évidence, au sein de ces deux régions, une modulation des activations en fonction de la direction temporelle et / ou de la distance temporelle. Les sujets avaient en effet pour consigne de parler librement de leur passé ou de leur futur, tantôt proche, tantôt lointain. Dans la mesure où les sujets n'avaient pas d'autre contrainte que la direction et la distance temporelle, la modulation de l'activité cérébrale observée par les auteurs pourrait résulter du fait que le contenu du discours différerait en fonction de la variable étudiée (passé proche ou lointain, futur proche ou lointain).

En prenant comme point de départ la théorie de Tulving, la présente étude a pour objectif de mettre en évidence les bases cérébrales de l'évocation de souvenirs passés et de projets, afin d'identifier les similarités et différences existant entre ces deux composantes temporelles. Dans cette optique, et afin de limiter les éventuels confondants d'activation susceptibles de résulter de la nature du contenu, nous avons choisi d'apparier les conditions d'évocation des événements passés et futurs, en termes de spécificité spatio-temporelle et de période d'occurrence des deux types d'événements. Nous conservons par ailleurs un dessin expérimental événementiel, qui nous permettra de comparer les deux catégories d'événements

évoqués exclusivement selon ces critères. Sur la base des quelques travaux mentionnés précédemment, nous postulons l'activation du cortex préfrontal antéro-médian et du lobe temporal médian. Nous proposons enfin d'affiner ces résultats en estimant, puis en comparant entre elles les réponses cérébrales résultant de l'évocation des souvenirs et des projets, au moyen de la boîte à outil FRH utilisée dans l'expérience précédente.

5.2 - Méthode

5.2.1 - Sujets

Dix sujets (5 hommes et 5 femmes), âgés de 25 à 40 ans ont participé à cette expérience ($\mu = 34.5$, $\sigma = 5.14$). Tous sont droitiers et ont le français pour langue maternelle. Leur niveau d'étude est homogène ($\mu = 18.9$, $\sigma = 2.08$).

5.2.2 - Procédure

5.2.2.1 - Recueil des souvenirs et des projets

Les souvenirs et les projets sont obtenus la veille de l'expérience d'IRMf, dans le cadre d'entretiens individuels. Le sujet doit rappeler librement et décrire 20 événements survenus au cours de la semaine passée et 20 projets planifiés ou fortement envisagés la semaine suivante, à partir de la fin de l'expérience en IRMf. Cet intervalle de temps d'une semaine a été choisi sur la base d'une étude comportementale préliminaire (30 sujets), indiquant un nombre significativement plus important d'événements futurs et passés rappelés sur une période d'une semaine, en comparaison à des périodes de 6 mois et 1 an. Néanmoins, nous avons étendu la période d'évocation à 10 jours, pour les sujets qui éprouvaient des difficultés à évoquer un total de 20 souvenirs ou projets au sein de l'intervalle initial. Les participants doivent rappeler avec précision le contexte spatio-temporel et fournir le plus de détails possible. De même que pour la première expérience, chaque évocation se solde par l'attribution de deux mots, utilisés comme indices lors de l'expérience ultérieure en IRMf (par exemple, exposition - musée). Les événements passés et les projets sont directement évalués durant l'entretien en termes de spécificité spatiale et temporelle et de détails, au moyen de l'échelle à 5 points utilisée pour la cotation du test de Crovitz. Ainsi, quand le sujet est par exemple trop vague, on lui demande de choisir un autre événement, jusqu'à obtention des 20 souvenirs et 20 projets requis pour l'expérience

d'IRMf. A l'issue de l'entretien, tous les événements ont de fait un score de 5 points. Le sujet peut librement choisir l'ordre du rappel. Chaque entretien dure approximativement 1h30.

5.2.2.2 - Expérience en IRMf

5.2.2.2.1 - Matériel et stimuli

Ils sont identiques à ceux utilisés dans l'expérience précédente (cf. chapitre 4).

5.2.2.2.2 - Tâches expérimentales et tâche de contrôle

Tâche d'évocation des événements passés

La première condition expérimentale comporte 4 séquences de 7 stimuli, 5 paires de mots indices pour 2 distracteurs, c'est-à-dire des paires de mots indices appartenant à un autre sujet. Comme auparavant, l'inclusion des distracteurs vise le maintien d'un niveau d'attention homogène au sein des séquences expérimentales. Le sujet a pour consigne de se remémorer mentalement (*to re-experience*) le souvenir passé correspondant aux mots indices, puis d'appuyer sur le bouton gauche de la souris d'ordinateur. Il doit appuyer sur le bouton droit lors de la présentation des distracteurs, ou si le souvenir correspondant à la paire de mots indices présentée ne peut être remémoré. Le sujet doit obligatoirement fournir une réponse.

Tâche d'évocation des événements futurs

La seconde condition expérimentale conserve les caractéristiques de la première : elle comporte 4 séquences de 7 stimuli, dont 5 correspondent à des paires de mots indices appartenant au sujet et 2 à des paires de mots indices provenant d'un autre sujet (distracteurs). Le sujet a pour consigne d'évoquer mentalement (*to pre-experience*) le projet futur correspondant aux mots indices, puis d'appuyer sur le bouton gauche de la souris d'ordinateur. Il doit appuyer sur le bouton droit dans le cas contraire. Le sujet doit obligatoirement fournir une réponse.

Tâche de contrôle de décision sémantique

Pour cette condition, nous avons retenu 40 des 50 paires de mots sémantiquement liés appartenant à la condition de contrôle utilisée pour la première expérience, et 16 des

20 paires de mots dépourvus de lien sémantique. La condition de contrôle comporte 8 séquences de 7 stimuli. Comme pour les conditions expérimentales, la proportion de 5 réponses « oui » pour 2 réponses « non » est conservée. Le sujet a pour consigne d'appuyer sur le bouton gauche si les deux mots présentés sont sémantiquement liés ou sur le bouton droit dans le cas contraire. Le sujet doit obligatoirement fournir une réponse.

5.2.2.2.3 - Dessin expérimental

Afin de profiter des avantages liés à l'utilisation d'une procédure auto-rythmée, nous la conservons dans la présente expérience. Les séquences de stimulation associées à chacune des conditions sont présentées de manière alternée (contrôle - passé - contrôle - futur - contrôle - passé, etc.) (figure 16). Chaque séquence est suivie d'une période de repos de 15 s, durant laquelle un signal est présenté, qui vise à avertir le sujet de la séquence de stimulation à venir. Plus précisément, les séquences de contrôle sont précédées d'une période de repos correspondant à la présentation d'une croix, et les séquences expérimentales « passé » et « futur » sont précédées d'une période de repos durant lesquelles on présente, respectivement, la lettre P (pour « passé ») ou la lettre F (pour « futur »). Indépendamment de la condition, les stimuli sont maintenus à l'écran durant 1.24 s et présentés dans un ordre aléatoire. Comme dans la première expérience, chaque réponse du sujet est suivie d'un intervalle post-réponse variant de 2 à 5 s pour les conditions expérimentales et de 1.5 à 4.5 s pour la condition de contrôle.

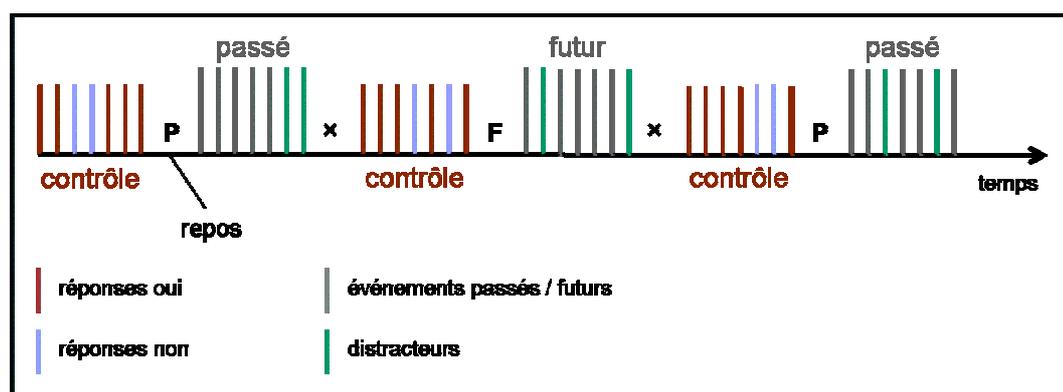


Figure 16. Représentation schématique du dessin expérimental.

5.2.2.2.4 - Entretien post-acquisition

La spécificité spatio-temporelle et la quantité de détails associées aux événements passés et aux projets sont directement évaluées au cours des entretiens individuels. Toutefois, de façon similaire à la première expérience, immédiatement après l'examen d'IRMf, chaque paire de mots indices est présentée au sujet qui doit indiquer, selon la condition, s'il a généré le souvenir ou le projet correspondant, et le cas échéant, s'il s'agissait bien du souvenir ou projet d'origine. Cette vérification nous permet d'inclure dans l'analyse statistique les événements effectivement rappelés et correspondant aux souvenirs et projets originaux (cf. analyse des données).

5.2.2.2.5 - Méthode d'acquisition des images

Nous avons conservé les paramètres d'acquisition utilisés dans le cadre la première expérience, et présentés dans le chapitre 2.

5.2.2.2.6 - Traitement des données

Les données fonctionnelles obtenues dans cette expérience ont été prétraitées puis analysées avec la dernière version du logiciel de traitement SPM (SPM2) (Statistical Parametric Mapping ; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London UK ; Friston et al., 1995). Les analyses qui concernent la comparaison des réponses cérébrales résultant de nos deux conditions expérimentales ont été réalisées avec la boîte à outils développée par Ciuciu et al. (2003).

Prétraitements

Nous avons conservé les paramètres utilisés pour la première expérience : réalignement de la série d'images fonctionnelles sur le premier volume de la série ; normalisation en référence au *template EPI* ; filtrage spatial ; application de filtres de passe-haut et passe-bas.

Analyses du cerveau entier (whole brain analysis)

Nous conservons la fonction de réponse hémodynamique canonique, mise à disposition dans SPM, pour modéliser les réponses hémodynamiques aux trois types de stimuli. Seuls sont modélisés les souvenirs et projets effectivement évoqués durant

l'expérience en IRMf et correspondant aux événements d'origine, ainsi que les réponses « oui » issues de la condition de contrôle.

Dans le but de mettre en évidence les patrons d'activations associés à l'évocation des événements passés d'une part, et à l'évocation des projets d'autre part, nous comparons chacune des conditions expérimentales avec la condition de contrôle, dans un premier temps au niveau individuel. Ces deux contrastes linéaires de premier niveau sont ensuite introduits dans le second niveau d'analyse, pour la réalisation des deux analyses de groupe (*one sample t-test*).

Afin de déterminer l'existence d'éventuelles différences entre les patrons de réponse correspondant à l'évocation de souvenirs et de projets, des contrastes linéaires de premier niveau sont définis directement entre ces deux conditions, puis introduits dans une analyse de second niveau (*one sample t-test*).

Pour ces analyses, le seuil statistique est fixé à $P < 0.001$, non corrigé pour les comparaisons multiples. Comme dans l'expérience précédente, nous retenons une taille de clusters de 30 voxels, en raison du volume des foyers attendus.

Analyses FRH : comparaison entre évocation d'événements passés et de projets, au sein des structures hippocampiques et du cortex frontal antéro-médian.

Les résultats issus des analyses de groupe décrites dans le paragraphe précédent ne nous ont pas permis d'observer d'activation au sein des régions hippocampiques avec le seuil statistique et la taille de clusters choisis (cf. résultats). Afin de déterminer avec plus de précision le niveau d'activité dans les hippocampes, et d'y comparer par la suite les réponses cérébrales aux deux conditions expérimentales, nous avons utilisé des ROIs issues d'une librairie (« marsbar-aal-0.2 ») mise à disposition avec la boîte à outils MarsBaR. Cette librairie contient des volumes d'intérêt qui ont été définis (dans un format lisible par MarsBaR) grâce à une technique de labellisation automatique, sur la base d'un modèle de cerveau issu de la banque de données de l'Institut Neurologique de Montréal (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Plus précisément, les volumes d'intérêt correspondant aux deux régions hippocampiques (droite et gauche) ont été dessinés à partir de vues sagittales, et incluent en plus de l'hippocampe proprement dit, le gyrus denté ainsi que l'uncus.

La ROI correspondant au cortex préfrontal antéro-médian (CPFAM) a pour sa part été définie d'un point de vue fonctionnel (cf. chapitre 4). En effet, les résultats issus des analyses effectuées sur le cerveau entier, décrites dans le paragraphe précédent,

montrent l'activation du CPFAM lors de l'évocation des événements passés et lors de l'évocation de projets (cf. résultats). Les points de coordonnées x et y correspondant aux pics des deux clusters d'activation n'étant cependant pas identiques (événements passés = $0, 50, 2$; projets = $-4, 60, 2$), nous avons fait la moyenne des valeurs x et y afin de déterminer un point de coordonnée unique sur lequel centrer la ROI CPFAM ($-2, 55, 2$). Nous avons construit une ROI sphérique, avec une taille de radius de 15 mm.

Les FRH associées à ces trois régions, hippocampes gauche et droit et cortex frontal antéro-médian, ont été estimées avec la boîte à outils FRH, que nous avons utilisée dans le cadre de la première expérience. Les courbes sont estimées sur un intervalle de temps de 25 s, sans contraintes de bords à 0, en premier lieu au niveau individuel, puis introduites dans un second niveau d'analyse permettant la réalisation d'une analyse de groupe. Dans un premier temps, nous avons effectué un test statistique de détection (i) afin de déterminer la présence d'une activation au sein des hippocampes, et (ii) pour confirmer l'implication de la région frontale antéro-médiane, en réponse à l'évocation des événements passés et des projets. Puis, dans le but de comparer, dans ces trois régions, les FRH obtenues pour chacune de nos conditions expérimentales, un test de divergence a été appliqué. En complément, nous avons également mis à profit la statistique développée pour l'étude précédente (comparaison inter régions), afin de tester l'existence d'éventuelles différences dans les réponses estimées au sein des deux hippocampes. L'ensemble de ces tests statistiques a été réalisé sur une fenêtre temporelle de 2 à 12 secondes.

5.3 - Résultats

5.3.1 - Données comportementales

Le taux de réponses correctes est de 98.5% ($\sigma = 3.37$) pour la condition « événements passés », de 97.5% ($\sigma = 2.63$) pour la condition « projets », et de 98.5% ($\sigma = 2.63$) pour la condition de contrôle. Les temps de réponse moyens correspondants sont de 8.08 s ($\sigma = 3.33$ s) pour la condition « événements passés », 7.62 s ($\sigma = 3.03$ s) pour la condition « projets », et de 1.66 s ($\sigma = 0.39$ s) pour la condition de contrôle. Les TR moyens de la condition de contrôle sont significativement plus courts que ceux associés à la condition « événements passés » ($t = -6.07, P < 0.001$) et à la condition « projets » ($t = -6.22, P < 0.001$). En revanche, les TR moyens associés à nos deux conditions expérimentales ne diffèrent pas

significativement entre eux ($t = 1.36$, $P = 0.21$). De façon similaire à la première expérience, du fait de l'utilisation d'une procédure auto-rythmée, le nombre d'images fonctionnelles acquises varie d'un sujet à l'autre ($\mu = 422.6$, $\sigma = 50.58$).

5.3.2 - Données IRMf

5.3.2.1 - Evocation des événements passés et des projets

Les comparaisons effectuées entre chacune des conditions expérimentales et la condition de contrôle mettent en évidence deux patrons d'activations fortement similaires. Les activations sont bilatérales mais prédominent légèrement au sein de l'hémisphère gauche (figure 17). Les deux patrons d'activations montrent, au sein du cortex frontal, l'implication des régions dorso-latérale gauche et antéro-médiane. Nous notons également, de façon bilatérale, l'activation du carrefour temporo-pariéto-occipital et d'un important cluster s'étendant des régions parahippocampiques jusqu'aux cuneus / precuneus, via les cortex rétrospénial et cingulaire postérieur. Ces résultats sont détaillés dans les tableaux 5 et 6.

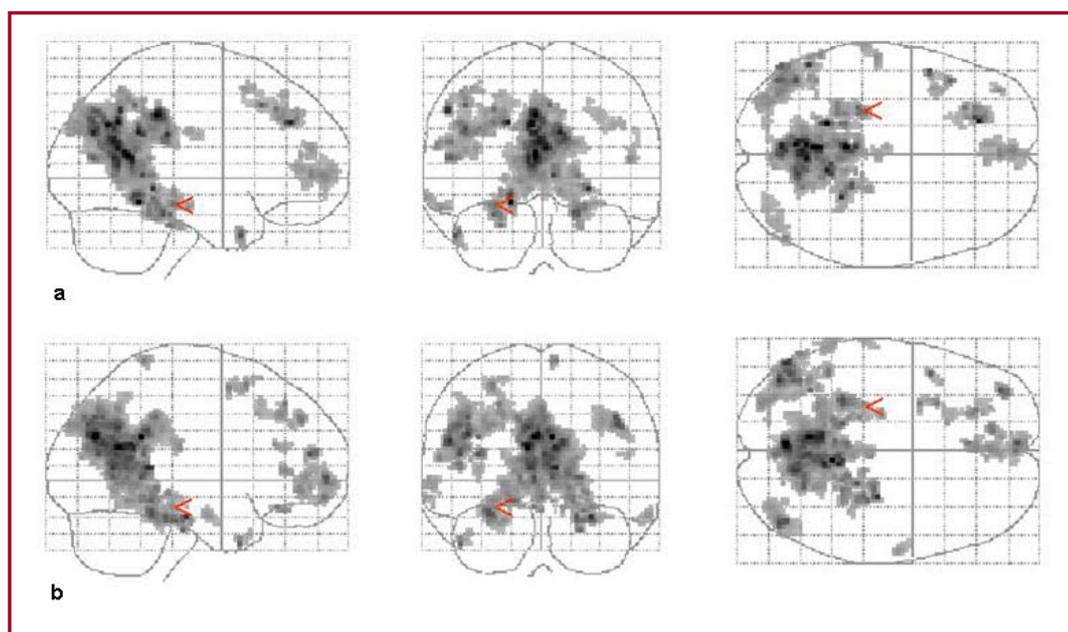


Figure 17. Cartes d'activations statistiques montrant les activations cérébrales associées à l'évocation des événements passés (a) et des projets (b) ($P < 0.001$, $k = 30$).

Tableau 5. Localisation des activations cérébrales associées à l'évocation des événements passés (n = 10 ; P < 0.001).

Régions cérébrales	Taille de cluster	Score Z	Coordonnées (x,y,z)
Précuneus bilatéral, cingulaire postérieur bilatéral, gyrus parahippocampique bilatéral (BA 7, 30, 31, 36, 35)	4572	5.33	-4 -54 14
Carrefour temporo-pariéto-occipital gauche (BA 39, 19)	687	4.65	-44 -66 30
Pariétal inférieur gauche (BA 40)	73	4.88	-54 -58 40
Temporal moyen gauche (BA 21)	30	4.61	-50 10 -34
Temporal moyen / inférieur gauche (BA 21)	50	3.96	-58 -20 -18
Carrefour temporo-pariéto-occipital droit (BA 39, 19)	105	3.66	40 -76 32
Frontal antéro-médian (BA 10, 32)	338	4.15	0 50 2
Frontal supérieur / moyen gauche (BA 8, 9)	228	5.03	-20 38 34
Frontal supérieur / moyen gauche (BA 6, 8)	55	4.43	-44 22 44
Frontal supérieur / moyen gauche (BA 10)	32	3.89	-38 50 18
Cingulaire antérieur bilatéral (BA 23)	34	3.73	2 -18 28

BA = aire de Brodmann

Tableau 6. Localisation des activations cérébrales associées à l'évocation des projets (n = 10 ; P < 0.001).

Régions cérébrales	Taille de cluster	Score Z	Coordonnées (x,y,z)
Précuneus bilatéral, cingulaire postérieur bilatéral, gyrus parahippocampique bilatéral (BA 7, 30, 31, 36, 35)	4732	5.27	6 -46 26
Carrefour temporo-pariéto-occipital gauche (BA 39, 19)	856	4.82	-52 -72 24
Pariétal inférieur gauche (BA 40)	71	3.98	-42 -60 44
Temporal moyen gauche (BA 21)	55	3.79	-62 -50 -4
Temporal moyen / inférieur droit (BA 21)	37	3.82	60 -8 -22
Carrefour temporo-pariéto-occipital droit (BA 39, 19)	212	4.59	44 -76 34
Frontal antéro-médian (BA 10, 32)	373	4.58	-4 60 2
Frontal supérieur / moyen gauche (BA 8, 9)	90	4.17	-24 36 46
Frontal supérieur / moyen gauche (BA 8, 9)	39	3.70	-22 40 34
Frontal supérieur / moyen gauche (BA 6, 8)	35	4.21	-12 46 36
Frontal supérieur / moyen gauche (BA 6, 8)	69	4.18	-28 14 58
Frontal supérieur / moyen gauche (BA 10)	64	4.56	-36 50 16

BA = aire de Brodmann

5.3.2.2 - Comparaison entre évocation des événements passés et des projets

La comparaison directe entre ces deux conditions ne révèle pas de différence significative, ni au seuil de $P < 0.001$, ni au seuil de $P < 0.01$, non corrigé pour les comparaisons multiples.

5.3.2.3 - Analyses FRH

Le test statistique de détection permet de mettre en évidence une activation statistiquement significative au sein des volumes hippocampiques étudiés, en réponse à

l'évocation des événements passés (hippocampe droit, $P < 0.0001$; hippocampe gauche, $P < 0.0001$) et des projets (hippocampe droit, $P = 0.0008$; hippocampe gauche, $P < 0.0001$). Par ailleurs, ce test nous permet de confirmer l'activation du cortex préfrontal antéro-médian (condition « événements passés », $P < 0.0001$; condition « projets », $P < 0.0001$). La figure 18 montre les réponses estimées pour chaque condition expérimentale, dans chacune des trois régions. Indépendamment de la région et de la condition, le pic des réponses hémodynamiques estimées est atteint 5 s après le début de la présentation des stimuli. Le test de divergence inter condition montre cependant des différences statistiquement significatives, les réponses correspondant à l'évocation des événements passés étant plus amples que celles correspondant à l'évocation des projets et ce, dans les trois régions étudiées (hippocampe droit, $P < 0.0001$; hippocampe gauche, $P < 0.0001$; CPFM, $P < 0.0001$). Le test de divergence inter régions, effectué dans le but de comparer les réponses obtenues au sein des deux hippocampes, ne montre pas de différences significatives, ni pour la condition « événements passés » ($P = 0.88$), ni pour la condition « projets » ($P = 0.95$).

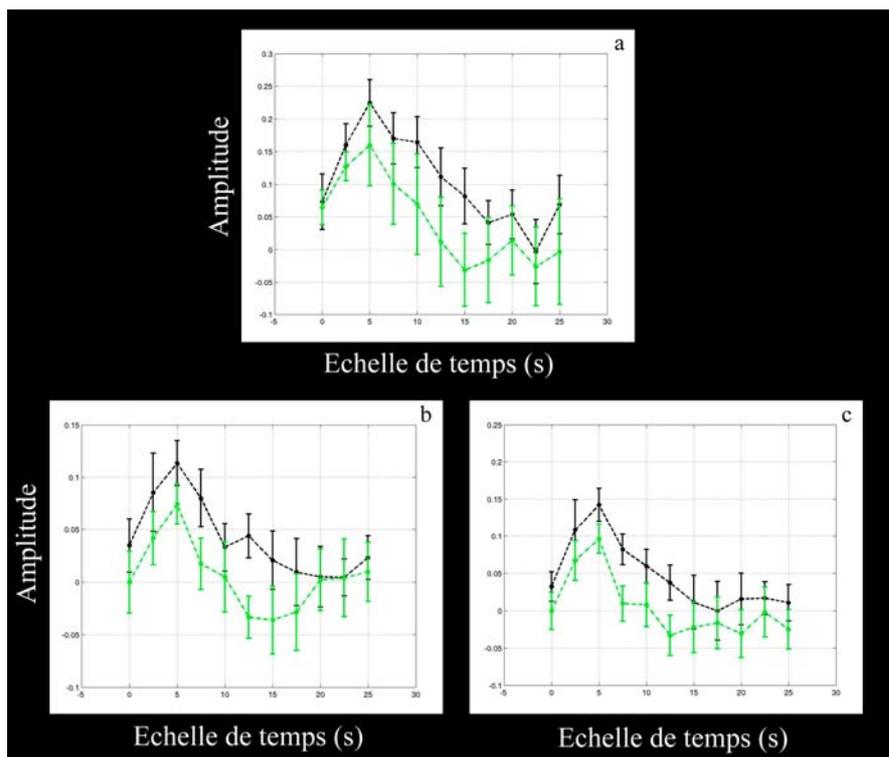


Figure 18. Estimation des réponses hémodynamiques au sein du cortex préfrontal antéro-médian (a), de l'hippocampe droit (b) et de l'hippocampe gauche (c). Les courbes en noir correspondent à la condition « événements passés » et les courbes en vert à la condition « projets ».

5.4 - Discussion

Nous avons conçu cette seconde expérience en IRMf dans l'optique de mettre à l'épreuve, en termes de corrélats neurofonctionnels, l'hypothèse formulée par Tulving (2001, 2002) quant à l'existence d'un système neurocognitif unique, qui offre aux individus la possibilité de voyager mentalement à travers le temps.

Les données obtenues mettent en évidence deux principaux résultats. (i) L'évocation de souvenirs et de projets semble impliquer l'activation de réseaux cérébraux extrêmement similaires. Cette observation qualitative, réalisée sur la base des patrons d'activation correspondant respectivement à l'évocation des souvenirs et des projets, est confirmée d'un point de vue statistique grâce à la comparaison réalisée directement entre les deux conditions expérimentales, qui montre une absence de différences significatives. Ce premier résultat semble ainsi corroborer l'hypothèse de Tulving (2001), à savoir que nos expériences

personnelles passées constituent les bases indispensables à la construction de nos projets. (ii) En dépit de l'absence de différences significatives entre l'évocation d'événements passés et futurs, telle que révélée par l'approche SPM classique, les analyses FRH mettent en exergue une amplitude plus importante des réponses hémodynamiques associées à l'évocation de souvenirs passés et ce, au sein de nos trois régions d'intérêt, i.e. les hippocampes gauche et droit et le cortex préfrontal antéro-médian.

5.4.1 - Régions postérieures

La remémoration de souvenirs et l'évocation de projets impliquent une augmentation d'activité étendue au sein des régions postérieures : ce réseau continu d'activation s'étend, bilatéralement, du cortex parahippocampique jusqu'aux régions du cuneus et précuneus, en passant par les cortex rétrosplénial et cingulaire postérieur. Ce cluster d'activation est fortement analogue à celui mis en évidence par Burgess et al. (2001), dans une expérience menée en IRMf, visant spécifiquement l'étude de la récupération du contexte spatial associé à un événement passé (cf. chapitre 3). La comparaison entre la condition « lieu » et la condition de contrôle a permis de mettre en évidence un large cluster d'activation postérieur que les auteurs associent à la récupération du contexte spatial d'un événement. Plus récemment, Cabeza et al. (2004), utilisant des photographies de lieux comme indices de récupération des événements autobiographiques, ont également souligné le rôle des régions parahippocampiques dans le traitement d'informations de nature spatiale (cf. chapitre 3). Nous avons par ailleurs évoqué dans le chapitre précédent le rôle, bien connu, des régions occipitales et pariétales postérieures (cuneus et précuneus respectivement) dans les activités mnésiques d'imagerie spatiale et visuelle (Fletcher et al., 1995). Ces régions sont fréquemment activées, en effet, dans les études de neuroimagerie portant sur la mémoire autobiographique (par exemple, Addis et al., 2004a ; 2004b ; Gilboa et al., 2004 ; Levine et al., 2004). En cohérence avec ces données, certains auteurs ont suggéré que ces structures, correspondant en partie au cortex visuel sensoriel, sont nécessairement réactivées lors de la récupération d'informations visuelles (Greenberg et Rubin, 2003 ; Wheeler et al., 2000 ; chapitre 2). De même, une augmentation d'activité au sein des cortex rétrosplénial et cingulaire postérieur est souvent observée durant l'évocation de souvenirs personnels (par exemple, Gilboa et al., 2004 ; Greenberg et al., 2005b ; Maguire et Mummery, 1999). Ces structures apparaissent de surcroît fortement interconnectées tant aux régions parahippocampiques, qu'aux régions pariétales postérieures (Burgess et al., 2001). Sur la base

de cet ensemble de données, nous suggérons que le réseau continu d'activations, mis en évidence dans la présente étude, reflète les étapes successives qui sous-tendent la construction du contexte visuo-spatial d'un événement passé, lequel, associé aux détails visuels sensori-perceptifs, constitue la représentation imagée de l'événement remémoré. Cette suggestion s'accorde en outre aux conceptions de Conway et Pleydell-Pearce (2000), quant à la nature constructive de la mémoire autobiographique, les souvenirs passés correspondant, selon les auteurs, à des représentations mentales sensori-perceptives transitoires soutenues par des réseaux corticaux postérieurs.

Nos résultats montrent une quasi identité des clusters d'activations postérieures associés à l'évocation des événements passés et futurs. Cette observation souligne ainsi la place centrale de l'imagerie visuelle, tant pour les souvenirs que pour les projets, et montre, indépendamment de la direction temporelle, que ces événements sont construits selon un schéma commun, sous-tendu par un large réseau temporo-pariéto-occipital.

5.4.2 - Cortex préfrontal

Cortex préfrontal dorso-latéral gauche

Nous avons largement discuté, dans le précédent chapitre, de l'importance de cette région dans la mise en œuvre du processus génératif de récupération des souvenirs autobiographiques. Dans la présente étude, l'activation du cortex préfrontal est associée à l'évocation des événements personnels, indépendamment de leur direction temporelle. Ce résultat nous amène à élargir le rôle de cette structure dans la construction des projets.

Cortex préfrontal antéro-médian

L'implication de cette région dans l'évocation de souvenirs personnels est constatée dans une large majorité des études passées (par exemple, Addis et al., 2004a ; Maguire et Mummery, 1999 ; Maguire et Frith, 2003b ; Gilboa et al., 2004 ; Levine et al., 2004 ; Piefke et al., 2003 ; Piolino et al., 2004 ; Ryan et al., 2001). Dans une revue de question récente, portant spécifiquement sur le rôle du cortex préfrontal dans la mémoire autobiographique, Gilboa (2004) note en effet l'activation du cortex préfrontal médian dans douze études, sur les quatorze publications incluses dans son analyse. Nous avons vu que le rôle de cette région est à ce jour largement démontré dans le traitement des informations ayant une pertinence personnelle (par exemple, Craik et al., 1999 ; D'Argembeau et al., 2005 ; Fossati et al., 2004 ; Gusnard et al., 2001 ; Johnson et al., 2002 ; Kelley et al., 2002). Par ailleurs, l'activation du

cortex frontal médian se caractérise par une remarquable constance dans les tâches faisant appel à des « théories de l'esprit » (par exemple, Brunet et al., 2000 ; Frith et Frith, 1999 ; Gallagher et al., 2000 ; Gallagher et Frith, 2003). Cette capacité de formulation d'une théorie de l'esprit, également appelée « processus de mentalisation », se réfère à l'aptitude que nous avons de pouvoir prédire et expliquer les comportements de nos semblables en leur attribuant des états mentaux. Selon Calarge et al. (2003), le cortex préfrontal médian occuperait une place centrale dans ce processus de mentalisation, lequel impliquerait du sujet qu'il se réfère à ses souvenirs personnels passés. En d'autres termes, l'utilisation de nos propres expériences semble s'avérer indispensable aux situations dans lesquelles le sujet doit imaginer ce qu'une autre personne vit ou ressent. Les résultats obtenus dans le cadre des expériences portant sur les théories de l'esprit nous permettent ainsi de spéculer sur le fait qu'être capable de se représenter un projet d'avenir est susceptible de faire intervenir nos expériences passées. Il convient également de rappeler l'implication du cortex préfrontal médian mise en évidence par Okuda et al. (2003) lors des actes de pensée dirigés vers le passé, mais aussi vers le futur. Les auteurs de cette étude montrent ainsi l'importance de cette région dans l'orientation de notre conscience vers les événements temporellement distants du présent. En accord avec cette suggestion, nos résultats nous permettent d'attribuer au cortex préfrontal médian un rôle central dans le « voyage mental dans le temps » et ce, tant vers le passé que l'avenir. Sur cette base, comment rendre compte d'une moindre amplitude des réponses hémodynamiques préfrontales médianes associées à l'évocation des projets ? Les souvenirs sont le fruit d'une reconstruction d'événements *déjà vécus*, et leur récupération s'accompagne des détails, pensées et sentiments présents lors de l'expérience initiale. Ceci nous amène à interpréter la plus forte intensité de l'activité préfrontale médiane associée à la condition « passé », comme étant le reflet d'une implication personnelle plus importante du sujet lors de la remémoration des événements passés, par comparaison aux projets, qui eux n'ont pas encore imprimé les caractéristiques de l'expérience vécue.

5.4.3 - Activations hippocampiques

Les analyses FRH, réalisées en complément de l'approche SPM classique, révèlent une augmentation bilatérale d'activité au sein des volumes hippocampiques d'intérêt.

L'observation d'une activité hippocampique gauche est en accord avec la majorité des études passées, qui rapportent une activation du LTM préférentiellement latéralisée au sein de

l'hémisphère gauche. Cette prédominance gauche concernerait l'évocation des souvenirs indépendamment de leur ancienneté (Addis et al., 2004a ; 2004b ; Maguire et al., 2000 ; Maguire et Frith, 2003b ; Piefke et al., 2003 ; Ryan et al., 2001) et de la nature des indices utilisés (verbale ou non verbale, Denkova et al., en révision ; Gilboa et al., 2004). L'hippocampe gauche a été spécifiquement associé à la récupération des souvenirs contextualisés (*context-dependent*, Burgess, 2002 ; Burgess et al., 2002). Nous avons en effet déjà évoqué, dans le chapitre précédent, la conception prédominante en vigueur concernant le rôle joué par l'hippocampe gauche dans le processus d'indexage, vers et entre les sites corticaux de stockage des traces mnésiques passées (par exemple, Gilboa et al., 2004 ; Maguire et Frith, 2003a). Dans la présente étude, nous notons l'implication de l'hippocampe gauche lors de l'évocation d'événements passés *et* futurs. De fait, le rôle d'indexeur des traces mnésiques attribué à l'hippocampe gauche apparaît essentiel, non seulement à l'évocation de souvenirs passés, mais aussi à la construction d'une représentation unifiée d'un événement futur singulier. Il est de plus fortement envisageable -sur la base d'une initiation préfrontale- que l'occurrence de ce processus hippocampique constitue le point de départ du schéma décrit précédemment, menant à l'accès de l'imagerie visuelle. Nous proposons, dans le chapitre suivant, de confirmer (ou infirmer) cette hypothèse, par le biais d'une comparaison entre évocation de projets planifiés et évocation de projets impossibles à réaliser.

Au sein de la littérature, l'activation additionnelle de l'hippocampe droit a été montrée lors de la récupération de souvenirs émotionnellement chargés (Piolino et al., 2004) et récents (Piefke et al., 2003), et par Maguire et Frith (2003a) et Greenberg et al. (2005b) en association avec l'amygdale. Une implication plus importante de l'hippocampe droit, vis-à-vis de son homologue gauche, a également été observée chez des sujets âgés par comparaison à des adultes jeunes, en l'absence de différences entre ces deux groupes en termes de valence émotionnelle (Maguire et Frith, 2003b). Par conséquent, l'activation hippocampique droite chez les adultes âgés reflèterait, selon les auteurs de cette expérience, une utilisation plus marquée du contexte spatial lors de la remémoration de souvenirs autobiographiques. En effet, le rôle de la région hippocampique droite dans des tâches de mémoire spatiale a précédemment été démontré à plusieurs reprises, en particulier quand ces tâches impliquent un traitement de type allocentrique, effectué sur des localisations spatiales (Burgess et al., 2002). C'est d'ailleurs en accord avec cette suggestion que Burgess et al. (2001) ont interprété l'activité hippocampique droite mise en évidence dans leur expérience d'IRMf utilisant un environnement virtuel (cf. supra et chapitre 3). Dans cette étude, une activation

hippocampique droite avait en effet été spécifiquement observée pour la condition « lieu », tandis qu'une activation hippocampique gauche avait été montrée pour les conditions « personne » et « lieu ». Sur la base de ces données, nous suggérons que l'activation additionnelle de l'hippocampe droit puisse refléter, chez nos sujets et vis-à-vis des études passées, un recrutement plus important du contexte spatial, ayant pu être favorisé de surcroît par la récence des événements passés et futurs à évoquer.

Dans notre étude, les réponses hémodynamiques correspondant à la condition « futur », estimées bilatéralement au sein de l'hippocampe, apparaissent néanmoins être de plus faible amplitude que celles associées à la condition « passé ». Ces résultats sont dans une certaine mesure contraires à ceux de Okuda et al. (2003), qui montrent pour leur part une activation plus importante du LTM associée à la composante future. Au sein du LTM, ces auteurs ont focalisé leurs analyses sur cinq régions : trois portions du gyrus parahippocampique gauche, une portion du gyrus parahippocampique droit et l'hippocampe droit. Selon les auteurs, l'activation additionnelle de deux des trois portions du gyrus parahippocampique gauche dans le cadre de la condition « futur », reflèterait une plus grande réactivation des traces mnésiques passées, qui s'avérerait nécessaire à l'évocation d'idées sur le futur. Rappelons que, dans cette étude, les composantes passée et future se distinguaient en termes de contenu, les sujets ayant évoqué une plus grande quantité d'épisodes passés (environ 90%) que d'épisodes futurs (17%). Les conclusions des auteurs en termes de « quantité de réactivation » nous semblent de fait quelque peu prématurées, d'autant plus que les régions du LTM plus activées pour la composante future ne correspondent pas à l'hippocampe proprement dit. Au contraire, nous pensons que lors de l'évocation de souvenirs, comparativement à celle de projets, le processus hippocampique de ré- et co-activation des traces mnésiques pourrait avoir un rôle plus important à jouer. Nous proposons, avec prudence, l'explication suivante : la sélection des traces mnésiques nécessaires à la reconstruction d'un événement au plus proche de l'expérience d'origine pourrait être plus complexe, puisque plus riche, que lors de la construction d'un projet futur. Cette suggestion serait en effet susceptible de rendre compte de la plus forte amplitude des réponses cérébrales hippocampiques associées à la condition « passé ». Elle rejoint par ailleurs dans une certaine mesure l'hypothèse que nous avons formulée précédemment concernant l'implication personnelle du sujet, plus importante dans le contexte des événements vécus.

En résumé, au sein du pattern commun à l'évocation des événements passés et futurs, deux régions apparaissent occuper une place cruciale : l'hippocampe et le cortex préfrontal

antéro-médian. Néanmoins, leur activité semblerait modulée par l'implication personnelle du sujet, influencée par le fait que l'événement ait été vécu ou non. Observée conjointement avec l'hippocampe, l'activation du cortex préfrontal antéro-médian est susceptible de refléter bien plus que le traitement de stimuli pertinents d'un point de vue personnel. En accord avec cette suggestion, le patient « Jon », étudié par Maguire et ses collaborateurs (2001b), présente un déficit sévère de mémoire autobiographique tout en étant capable de distinguer les souvenirs résiduels qu'il peut récupérer de façon auto-noétique. Il est intéressant de noter que dans ce contexte de récupération des souvenirs dont Jon est pleinement conscient, le patron d'activations montre spécifiquement une augmentation d'activité au sein de l'hippocampe (bilatéralement) et du cortex frontal médian.

En conclusion, nos résultats semblent confirmer l'hypothèse de Tulving (2001), quant à l'existence d'un système neurocognitif unique, offrant à l'Homme la possibilité de voyager mentalement à travers le temps sur la base de ses expériences passées et de ses projets. L'hippocampe ainsi que le cortex frontal antéro-médian contribueraient de façon conjointe à notre capacité de faire l'expérience d'événements personnels passés et futurs.

6 - EXPERIENCE 3 : ETUDE DES SOUBASSEMENTS NEUROANATOMIQUES DE L'IMPLICATION ET DE LA COHERENCE PERSONNELLES

6.1 - Introduction

L'expérience précédente nous a permis de suggérer le rôle essentiel de deux structures cérébrales, l'hippocampe et le cortex préfrontal antéro-médian, quant à la capacité de revivre des événements singuliers de notre passé, et de vivre à l'avance des événements susceptibles de s'inscrire dans notre futur.

Le rôle de l'hippocampe gauche dans le processus d'indexage et de liage des traces mnésiques, rendant possible la récupération d'un souvenir autobiographique, est avancé par plusieurs auteurs (par exemple, Burgess, 2002 ; Gilboa et al., 2004 ; Maguire et Frith, 2003a). Dans le chapitre précédent, nous avons proposé d'étendre cette fonction tenue par l'hippocampe gauche lors de la récupération d'un souvenir autobiographique, à l'activation des traces mnésiques corticales et postérieures, qui, sur la base de nos résultats, s'avèrerait nécessaire à la construction d'une représentation d'un événement futur, contextualisée dans l'espace / temps.

Les résultats issus de notre seconde expérience montrent également l'importance que revêt le cortex préfrontal antéro-médian dans notre capacité à nous projeter dans l'avenir. L'activation de la partie médiane du cortex frontal est observée, de façon très consistante, dans les études de neuroimagerie mettant en jeu des tâches qui requièrent du sujet une référence à soi. Cette référence peut être directe, dans les situations où le sujet doit, par exemple, fournir un jugement sur ses propres traits de personnalité (Craig et al., 1999 ; Fossati et al., 2004 ; Johnson et al., 2002 ; Kelley et al., 2002 ; Schmitz et al., 2004), ou indirecte, dans les tâches de « théorie de l'esprit » (par exemple, Gallagher et Frith, 2003 ; Newen et Vogeley, 2003), en ce qu'elles requièrent du sujet une référence à ses propres états mentaux avant de pouvoir en attribuer à ses semblables. Les analyses par régions d'intérêt, réalisées dans la précédente expérience, montrent que l'activité préfrontale médiane est susceptible d'être modulée par le facteur « implication personnelle ». Ce résultat, quant au caractère modulable de l'activité du cortex frontal médian, nous permet de fait d'enrichir les connaissances de la littérature antérieure concernant l'importance de cette région dans les situations où le sujet est personnellement impliqué.

Les cortex retrosplénial et cingulaire postérieur pourraient également intervenir dans le traitement de stimuli pertinents pour soi (cf. chapitre 4). Plus encore, nous avons suggéré, notamment sur la base de l'activation sélective et conjointe de ces deux structures lors de l'évocation de faits autobiographiques (Maguire et Frith, 2003b), et de leurs fortes interconnexions (Cavada et Goldman-Rakic, 1989), que le cortex préfrontal médian et la région cingulaire postérieure soient activés de concert dans les situations où le sujet est personnellement impliqué.

La mise en place de cette troisième expérience en IRMf a pour objectif de confirmer l'implication du processus hippocampique de liage des traces mnésiques passées, dans le contexte de l'évocation de projets. Dans cette perspective, nous proposons de comparer l'évocation de projets dont l'occurrence est planifiée ou fortement envisagée dans un avenir très proche, à celle de projets qui ne sont pas réalisables dans la vie réelle. Sur la base de cette comparaison, nous émettons l'hypothèse d'une activité plus importante de l'hippocampe gauche lors de l'évocation de projets « réels », par comparaison à l'évocation de projets « fictifs ».

La réalisation de cette tâche devrait impliquer personnellement le sujet, mais ce, sans réelle pertinence quant à sa cohérence personnelle. Nous proposons de définir la *cohérence personnelle* comme étant le sentiment du sujet, de continuité subjective dans le temps. Par conséquent, la comparaison proposée dans cette expérience est en outre susceptible de nous aider à consolider nos suggestions quant au rôle joué par le cortex préfrontal médian et les régions retrospléniale et cingulaire postérieure dans les situations où le sujet est personnellement impliqué.

6.2 - Méthode

6.2.1 - Sujets

12 sujets (6 hommes et 6 femmes), âgés de 25 à 29 ans ont pris part à cette expérience ($\mu = 26.75$, $\sigma = 1.36$). Tous sont droitiers et ont pour langue maternelle le français. Le nombre d'années d'études est homogène entre les sujets ($\mu = 15.92$, $\sigma = 1.97$).

6.2.2 - Procédure

6.2.2.1 - Matériel et stimuli

Les stimuli sont identiques à ceux utilisés dans les deux expériences précédentes : fichiers images créés avec le logiciel Adobe Photoshop 7.0 (police Arial Bold, taille de caractère 54 points) ; mots disposés en colonne, écrits en traits blancs et s'inscrivant dans un rectangle noir. Indépendamment de la tâche, ils conservent le même format et sont transmis aux sujets dans le tunnel de l'imageur au moyen du système de lunettes à prisme précédemment décrit. Le dispositif de réponses demeure également identique : souris d'ordinateur placée dans la main droite du sujet ; réponses « oui » fournies avec l'index (bouton gauche) et réponses « non » avec le majeur (bouton droit).

6.2.2.2 - Tâche d'évocation des événements futurs (projets réels)

Les projets réels sont obtenus de la même façon que dans le cadre de la seconde expérience. Ils sont recueillis auprès du sujet la veille de la session d'IRMf, au cours d'un entretien individuel. Le sujet doit décrire brièvement 20 projets planifiés ou fortement envisagés la semaine suivante, à partir de la fin de l'expérience en IRMf. L'intervalle de temps d'une semaine à 10 jours est conservé. Les sujets doivent évoquer un contexte spatio-temporel précis et fournir le plus de détails possibles. Au terme de chaque évocation, le sujet doit choisir deux mots, utilisés comme indices lors de l'expérience en IRMf (par exemple, poste - attente). Comme auparavant, nous utilisons les critères de cotation du test de Crovitz au cours de la passation. Tous les projets évoqués ont de fait un score de 5 points. Le sujet peut librement choisir l'ordre du rappel. Chaque entretien dure approximativement 1h30.

La condition expérimentale « projets réels » est constituée de 4 séquences de 7 stimuli, 5 paires de mots indices et 2 paires de mots appartenant à un autre sujet (distracteurs). Comme dans la seconde expérience, le sujet doit évoquer mentalement le projet futur correspondant aux mots indices, puis appuyer sur le bouton gauche de la souris d'ordinateur. Il doit appuyer sur le bouton droit dans le cas contraire.

6.2.2.3 - Tâche d'évocation des projets fictifs

Sur la base de l'objectif de l'évocation de projets qui ne sont pas réalisables dans la vie réelle, nous avons effectué quelques essais préliminaires, pour lesquels nous avons

recueilli les projets non réels de la même manière que les projets réels. Ainsi, la veille de l'examen d'IRMF, après avoir obtenu dans un premier temps les 20 projets susceptibles de se réaliser, nous demandions au sujet de fournir 20 événements correspondant à des situations impossibles, c'est-à-dire dans lesquelles ils se sentent impliqués mais dont la réalisation est impossible. Nous donnions aux sujets les exemples suivants : « partir sur un coup de tête aux Etats-Unis pour parler à Georges Bush », « disputer un match sportif contre une grande équipe ou un grand joueur international », etc. Afin de respecter le format de présentation des stimuli utilisés jusqu'alors, les sujets devaient fournir deux mots représentatifs du projet fictif en question, servant d'indices à l'évocation ultérieure. A l'issue des entretiens post-acquisitions, il est apparu qu'à plusieurs reprises, les participants, plutôt que d'évoquer les projets non réels correspondant aux mots indices, avaient évoqué des fragments de souvenirs autobiographiques. Dans la mesure où l'intrusion, consciente, de traces mnésiques passées est susceptible d'introduire un biais dans les analyses statistiques subséquentes, il nous a semblé plus raisonnable d'éviter le recueil des projets non réels la veille de l'examen d'IRMF, et de contrôler différemment le contenu des indices proposés.

Pour ce faire, nous avons choisi d'imposer nous-mêmes des situations aux sujets. Nous avons construit des paires de mots, à partir desquelles une situation peut être imaginable, mais difficilement réalisable (par exemple, lumière - boire ; nuage - surfer ; baleine - la promener ; lune - danser). Les paires de mots utilisées lors de la session d'IRMF ne sont pas présentées préalablement au sujet. Cependant, un entraînement est prévu : quelques paires de mots sont proposées au sujet, à partir desquelles il doit réaliser mentalement le projet, comme s'il s'agissait d'un projet à réaliser au cours de la semaine à venir.

De façon analogue à la condition expérimentale « projets réels », la condition expérimentale « projets fictifs » comporte 4 séquences de 7 stimuli : 5 paires de mots indices et 2 distracteurs. Afin d'éviter toute ambiguïté avec les paires de mots indiquant les projets non réels, les distracteurs sont des paires de mots correspondant à des prépositions, des adverbes et / ou des conjonctions (par exemple, selon - jamais ; presque - guère ; maintenant - donc). Le sujet a pour consigne d'évoquer mentalement le projet à partir des paires de mots indices présentées, puis d'appuyer sur le bouton gauche de la souris d'ordinateur. Il doit appuyer sur le bouton droit si le projet ne peut être évoqué et lors de la présentation des distracteurs.

6.2.2.4 - Tâche de contrôle de décision sémantique

Elle est en tous points identique à celle utilisée dans le cadre de l'expérience précédente. Elle comporte ainsi 8 séquences de 7 stimuli, avec une proportion de 5 réponses « oui » pour 2 réponses « non ». La consigne fournie au sujet est d'appuyer sur le bouton gauche si les deux mots sont sémantiquement liés ou sur le bouton droit cas dans le cas contraire.

6.2.2.5 - Dessin expérimental

Les séquences de stimulation associées à chaque condition sont présentées de manière alternée (contrôle - projets non réels - contrôle - projets réels - contrôle - projets non réels, etc.). Chaque séquence est suivie d'une période de repos de 15 s durant laquelle un signal, visant à avertir le sujet de la séquence de stimulation à venir, est présenté. Ainsi, les séquences de contrôle sont précédées d'une période de repos correspondant à la présentation d'une croix, et les séquences expérimentales sont précédées d'une période de repos durant lesquelles on présente respectivement « projets réels » ou « projets non réels » en fonction de la condition. Indépendamment de la condition, les stimuli sont présentés dans un ordre aléatoire durant 1.24 s. Du fait de l'utilisation d'une procédure auto-rythmée (conservée pour la présente expérience), le sujet, quelle que soit la condition, doit obligatoirement fournir une réponse. De façon similaire aux expériences précédentes, chaque réponse du sujet est suivie d'un intervalle post-réponse variant de 2 à 5 s pour les conditions expérimentales et de 1.5 à 4.5 s pour la condition de contrôle.

6.2.2.6 - Entretien post-acquisition

Comme dans la seconde expérience, bien que la spécificité spatio-temporelle et la quantité de détails correspondant aux projets réels soient évalués au cours des entretiens individuels, directement après la session d'IRMf, chaque paire de mots indices est présentée au sujet qui doit préciser s'il a généré le projet futur correspondant, auquel cas s'il s'agissait bien du projet initial. Dans le contexte de la présente expérience, il nous a semblé pertinent de contrôler un certain nombre de variables, non prises en compte jusqu'alors. La première concerne l'implication personnelle : ainsi, pour les deux types de projets, les sujets doivent juger de leur implication personnelle en répondant par « oui » ou par « non ». Le contrôle de cette variable est d'une grande importance surtout en ce qui

concerne la condition « projets fictifs », dans la mesure où les paires de mots indices étaient directement présentés aux sujets lors de la session d'IRMf. De fait, seront inclus dans le modèle d'analyse statistique, les projets évoqués, les projets réels originaux et les projets témoignant de l'implication personnelle des participants. Les deux contrôles suivants concernent le caractère plaisant ou non de l'évocation des projets réels ou non réels ainsi que la qualité des images. Nous avons mentionné le fait, dans les deux chapitres précédents, qu'à l'issue de l'évaluation de l'intensité et de la valence émotionnelle des souvenirs et projets, nous n'avons pu exploiter ces données. Nous avons tenté de contourner ces difficultés en proposant aux sujets d'évaluer le caractère plaisant ou non, associé à l'évocation des deux types de projets, plutôt que l'émotion. Il nous a enfin semblé pertinent de pouvoir comparer la qualité des images visuelles résultant de l'évocation des deux catégories de projets. Pour ces deux derniers critères, nous présentons au sujet, pour chaque projet, une échelle analogique (ligne de 10 cm) sur laquelle il doit coter le caractère plaisant ou non (de « très déplaisant » à « très plaisant ») et la qualité des images (de « très vague » à « très net ») associés à l'évocation.

Notre choix, quant au contrôle des variables décrites ci-dessus, s'adapte également à la tendance actuelle en termes de contrôle d'un certain nombre de caractéristiques liées à l'évocation : elles sont d'une part susceptibles d'avoir une influence sur le patron d'activations et peuvent en outre s'avérer d'une grande utilité dans la compréhension et l'interprétation de certains résultats.

6.2.2.7 - Méthode d'acquisition des images

Nous avons conservé les paramètres d'acquisition utilisés dans le cadre des deux expériences précédentes, et présentées dans le chapitre 4.

6.2.2.8 - Traitement des données

Les données fonctionnelles ont été prétraitées et analysées avec SPM2 (Statistical Parametric Mapping ; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London UK ; Friston et al., 1995).

Prétraitements

Les paramètres de prétraitements sont identiques à ceux utilisés dans les deux premières expériences, et décrits dans le chapitre 4.

Analyses du cerveau entier (whole brain analysis)

Les réponses hémodynamiques aux trois types de stimuli sont modélisées au moyen de la fonction de réponse hémodynamique canonique. Seuls sont inclus dans le modèle les deux types de projets effectivement évoqués lors de l'expérience en IRMf et se caractérisant par l'implication personnelle du sujet, les projets réels originaux, ainsi que les réponses « oui » de la condition de contrôle.

Afin de mettre en évidence les patrons d'activations résultant de l'évocation des projets réels d'une part, et de l'évocation des projets non réels d'autre part, chacune des conditions expérimentales est comparée avec la condition de contrôle. Dans l'optique de révéler d'éventuelles différences entre l'évocation des projets réels et celle des projets non réels, nous comparons également ces deux conditions directement entre elles. Ces contrastes linéaires, effectués dans un premier temps au niveau individuel, sont ensuite introduits dans le second niveau d'analyse, pour la réalisation des quatre analyses de groupe (*one sample t-test*).

Le seuil statistique est fixé à $P < 0.001$ (non corrigé pour les comparaisons multiples) pour l'ensemble de ces analyses. De façon similaire aux expériences précédentes, nous retenons une taille de clusters de 30 voxels, en raison du volume des foyers attendus. Nous réduisons néanmoins ce seuil à 10 voxels pour l'exploration des régions hippocampiques.

6.3 - Résultats

6.3.1 - Données comportementales

Le pourcentage d'événements satisfaisant aux critères d'évocation et d'implication personnelle (cf. supra) est de 98.33% ($\sigma = 5,77$) pour la condition « projets réels », et de 84.17% ($\sigma = 17,43$) pour la condition « projets fictifs ». Le taux de réponses correctes est de 98.12% ($\sigma = 2,64$) pour la condition de contrôle. Les temps de réponse moyens correspondants sont de 5.34 s ($\sigma = 3.34$ s) pour la condition « projets réels », 5.75 s ($\sigma = 2.58$ s) pour la condition « projets fictifs », et de 1.93 s ($\sigma = 0.6$ s) pour la condition de contrôle. Les TR moyens de la condition de contrôle sont significativement plus courts que ceux

associés à la condition « projets réels » ($t = 3.43$, $P = 0.006$) et à la condition « projets fictifs » ($t = 5.01$, $P < 0.001$). En revanche, les TR moyens associés à nos deux conditions expérimentales ne diffèrent pas significativement entre eux ($t = -1.16$, $P = 0.27$).

Les deux conditions expérimentales ne diffèrent pas statistiquement entre elles en ce qui concerne le caractère plaisant ou non, associé à l'évocation (condition « projets réels » : $\mu = 6.52$, $\sigma = 0.94$; condition « projets fictifs » : $\mu = 6.63$, $\sigma = 0.84$; $t = -0.38$, $P = 0.71$). En revanche, nous notons une différence statistiquement significative entre les deux conditions du point de vue de la qualité des images, associée à l'évocation (condition « projets réels » : $\mu = 7.86$, $\sigma = 0.81$; condition « projets fictifs » : $\mu = 6.92$, $\sigma = 0.99$; $t = 3.08$, $P = 0.01$).

Enfin, comme pour les deux expériences précédentes, le nombre d'images fonctionnelles acquises varie d'un sujet à l'autre ($\mu = 401.7$, $\sigma = 55.94$).

6.3.2 - Données IRMf

6.3.2.1 - Evocation des projets réels et fictifs

La comparaison entre la condition « projets réels » et la condition de contrôle montre un patron d'activations fortement similaire à celui révélé pour ce même contraste dans notre seconde expérience. Pour plus de clarté, les résultats sont présentés avec un seuil statistique de $P < 0.0001$, non corrigé pour les comparaisons multiples (figure 19 et tableau 7). Le réseau d'activation est bilatéral mais prédomine légèrement au sein de l'hémisphère gauche. Il inclut principalement : le cortex préfrontal antéro-médian et dorso-latéral gauche ; un large cluster s'étendant du gyrus parahippocampique gauche jusqu'au précunéus, via la région cingulaire postérieure ; le carrefour TPO gauche, également activé, dans une moindre mesure, à droite ; le gyrus parahippocampique droit ; le cortex temporal bilatéral. Nous notons enfin l'activation de l'hippocampe gauche (tableau 7).

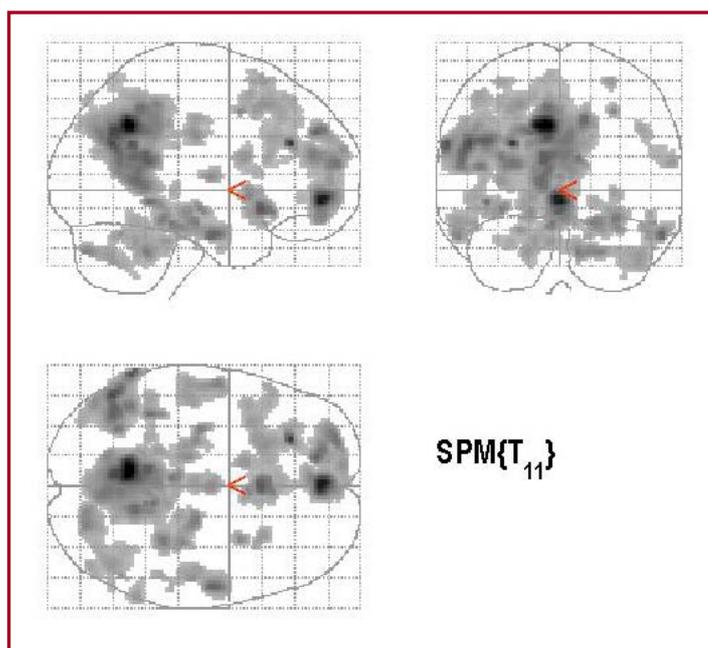


Figure 19. Carte d'activation statistique montrant les activations cérébrales associées à l'évocation des projets réels ($P < 0.0001$, $k = 30$).

Tableau 7. Localisation des activations cérébrales associées à l'évocation des projets réels, par comparaison à la condition de contrôle ($n = 12$; $P < 0.0001$).

Régions cérébrales	Taille de cluster	Score Z	Coordonnées (x, y, z)
Précuneus et cingulaire postérieur bilatéral, gyrus parahippocampique gauche (BA 7, 30, 31, 36, 35)	6101	6.14	-8 -56 36
Frontal médian bilatéral (BA 9, 10)	2387	5.87	0 50 -6
Frontal dorso-latéral gauche (BA 6, 8, 9)	883	5.60	-26 34 26
Carrefour temporo-pariéto-occipital gauche (BA 39, 40, 19)	2034	5.46	-50 -64 26
Temporal inférieur gauche (BA 20)	370	4.81	-56 -6 -26
Hippocampe gauche	40	4.88	-32 -16 -10
Carrefour temporo-pariéto-occipital droit (BA 39, 40, 19)	78	4.35	46 -76 34

Gyrus parahippocampique droit (BA 28, 35)	530	4.93	32 -36 -16
Temporal moyen et inférieur droit (BA 21, 20)	301	5.21	56 -8 -24
Temporal supérieur droit (BA 22)	61	4.48	62 -50 16
Frontal inférieur latéral gauche (BA 47)	186	4.50	-46 22 -10
Frontal inférieur latéral droit (BA 47)	44	4.38	30 18 -12
Cingulaire antérieur (BA 25) et noyau caudé bilatéral	341	5.33	0 18 -10
Cingulaire antérieur médian bilatéral (BA 24)	191	4.45	-2 -20 34
Noyau caudé gauche	105	4.57	-14 8 18
Thalamus gauche	70	4.68	0 -10 8
Thalamus bilatéral	49	4.16	-6 -30 0
Cervelet bilatéral	725	5.00	-4 -32 -18
Cervelet droit	442	4.83	20 -78 -34

BA = aire de Brodmann

La comparaison effectuée entre la condition « projets fictifs » et la condition de contrôle montre l'activation de régions principalement localisées au sein du cortex frontal (figure 20). En effet, nous notons l'activation d'un large volume frontal gauche, qui s'étend des régions préfrontales inférieures jusqu'au cortex préfrontal dorso-latéral, d'un cluster bilatéral mais prédominant à gauche incluant de façon médiane les BA 6 et 8, et du gyrus préfrontal inférieur droit. Nous observons également, au sein de l'hémisphère gauche, un locus d'activation localisé à la jonction temporo-occipitale et un second, plus postérieur, situé au niveau de la jonction temporo-pariétale. Le patron d'activations montre enfin l'implication du cervelet droit. L'activation de la région préfrontale antéro-médiane et du cortex cingulaire postérieur est toutefois observée au seuil de $P < 0.01$ (non corrigé pour les comparaisons multiples). Ces résultats sont présentés dans le tableau 8.

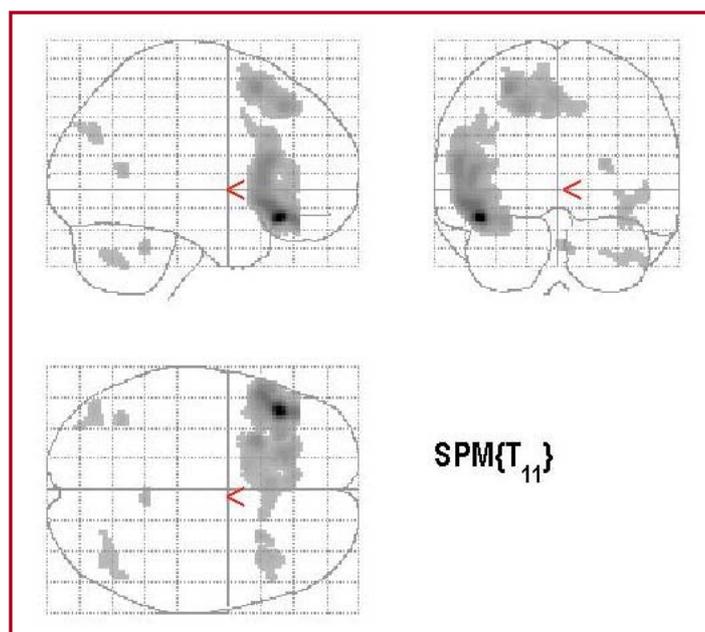


Figure 20. Carte d'activation statistique montrant les activations cérébrales associées à l'évocation des projets fictifs ($P < 0.001$, $k = 30$).

Tableau 8. Localisation des activations cérébrales associées à l'évocation des projets fictifs, par comparaison à la condition de contrôle ($n = 12$; $P < 0.001$; * $P < 0.01$).

Régions cérébrales	Taille de cluster	Score Z	Coordonnées (x, y, z)
Frontal latéral gauche (BA 44, 45, 46, 47, 9)	2278	6.10	-42 28 -16
Frontal supérieur gauche (BA 6, 8)	1331	4.41	-26 16 56
Jonction temporo-occipitale gauche (BA 19)	40	3.63	-38 -58 10
Frontal inférieur droit (BA 45, 47)	131	3.57	38 18 -10
Jonction temporo-pariétale gauche (BA 39, 19)	80	3.41	-42 -74 30
Cervelet droit	90	3.34	48 -60 -40
Frontal médian bilatéral (BA 10)*	86	2.56	12 52 16
Cingulaire postérieur bilatéral (BA 31)*	86	2.86	-16 -38 42

BA = aire de Brodmann

6.3.2.2 - Comparaison entre évocation des projets réels et fictifs

La comparaison entre les conditions « projets réels » et « projets fictifs » met en évidence un réseau d'activation impliquant principalement des structures cérébrales médianes. Ces régions correspondent au cortex préfrontal antéro-médian, à l'hippocampe proprement dit gauche (20 voxels ; figure 21 et 22), ainsi qu'aux cortex retrosplénial / cingulaire postérieur et précunéus. Nous notons également l'activation de la jonction temporo-pariétale gauche (figure 21 et tableau 9).

La comparaison réalisée entre les conditions « projets fictifs » et « projets réels », ne montre pas d'activation statistiquement significative associée à l'évocation des projets fictifs.

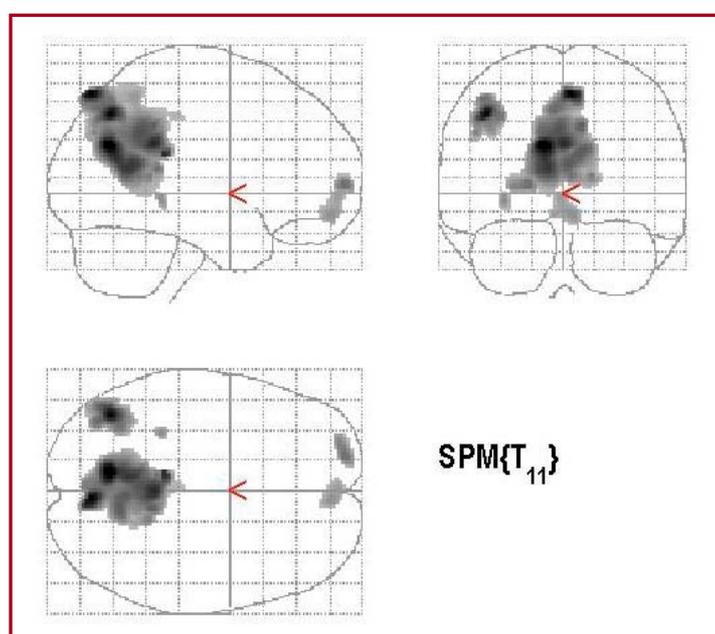


Figure 21. Carte d'activation statistique montrant les régions significativement plus activées lors de l'évocation des projets réels, par comparaison aux projets non réels ($P < 0.001$, $k = 30$).

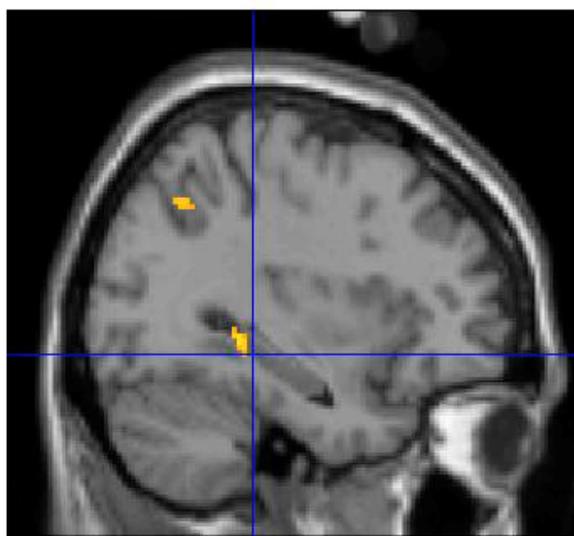


Figure 22. Vue sagittale d'un modèle de cerveau anatomique montrant l'activation de l'hippocampe gauche, associée à l'évocation des projets réels ($P < 0.001$, $k = 20$).

Tableau 9. Localisation des activations cérébrales associées à l'évocation des projets réels, par comparaison à la condition « projets fictifs » ($n = 12$; $P < 0.001$).

Régions cérébrales	Taille de cluster	Score Z	Coordonnées (x, y, z)
Cortex rétrospécial, cingulaire postérieur et précuneus (BA 23, 29, 30, 31, 7)	4572	4.54	-10 -66 26
Jonction temporo-pariétale gauche (BA 39, 7)	521	4.39	-42 -66 44
Frontal supérieur gauche (BA 10)	101	3.78	-20 62 4
Hippocampe gauche	20	3.56	-32 -38 -4
Frontal médian bilatéral (BA 10, 11)	137	3.50	6 56 -12

BA = aire de Brodmann

6.4 - Discussion

Nous avons proposé cette troisième expérience en IRMf, en premier lieu dans le but de mettre à l'épreuve l'hypothèse formulée dans le cadre de notre seconde expérience, quant à l'implication du processus hippocampique dans l'activation des traces mnésiques passées,

nécessaires à la construction de possibles événements futurs. La comparaison directe entre les conditions « projets réels » et « projets non réels » montre, en accord avec nos attentes, l'activation significativement plus importante de l'hippocampe gauche, du cortex préfrontal antéro-médian et des régions postérieures médianes (cortex retrosplénial et cingulaire, précuneus) lors de l'évocation de projets, planifiés ou fortement envisagés.

Plusieurs auteurs ont suggéré le rôle de l'hippocampe gauche, d'indexage et de liage des traces mnésiques néocorticales, lors de l'évocation d'un souvenir autobiographique (par exemple, Burgess, 2002 ; Gilboa, 2004 ; Maguire et Frith, 2003). Nous avons, pour notre part, suggéré la mise en œuvre de ce processus hippocampique lors de la projection dans l'avenir, très précisément dans le sens d'une utilisation des traces mnésiques autobiographiques qui seraient nécessaires à l'évocation de projets singuliers (cf. introduction de ce chapitre et chapitre précédent).

La mise en évidence de l'activité hippocampique gauche, associée à l'évocation des événements futurs sur le point de s'inscrire dans la vie réelle du sujet, par comparaison à l'évocation des projets fictifs, va dans le sens de notre hypothèse de départ. Ainsi, le processus d'activation / co-activation des traces mnésiques néocorticales postérieures apparaît être nécessaire à la genèse de représentations correspondant à la projection de soi dans des projets concrets, associés à un contexte spatio-temporel particulier et se profilant dans la continuité de nos expériences passées. A l'inverse, la construction de représentations de soi au sein de projets « contextualisés », mais non susceptibles de se réaliser et dépourvus de pertinence du point de vue de la cohérence personnelle du sujet (cf. supra), ne semble pas requérir la mise en œuvre de la composante hippocampique de liage des traces mnésiques passées.

La comparaison directe entre les deux catégories de projets montre également une activation significativement plus importante du cortex préfrontal antéro-médian associée à la génération des projets réels. Cette région apparaît toutefois activée lors de l'évocation des projets non réels, par comparaison à la condition de contrôle, au seuil statistique de $P < 0.01$, c'est-à-dire un peu plus bas que celui initialement fixé. Si nous acceptons l'interprétation consensuelle concernant l'activation du cortex préfrontal médian comme indice d'implication personnelle, ce résultat pourrait témoigner de l'implication personnelle du sujet dans la réalisation de cette tâche, bien qu'étant susceptible d'être moins importante que lors de l'évocation de projets réels.

Le cortex préfrontal médian est également une des régions cérébrales ayant le plus haut niveau d'activité métabolique au repos (Gusnard et al., 2001 ; Raichle et al., 2001). En cohérence avec l'importance du cortex frontal médian, comme nous l'avons vu, dans le contexte de tâches qui nécessitent l'élaboration d'une représentation mentale de soi, l'activité de cette région « au repos » a été interprétée par plusieurs auteurs comme étant le reflet d'activités de pensée principalement centrées sur soi (Gusnard et Raichle, 2001 ; Vogele et Fink, 2003 ; Wicker et al. 2003). De plus, une désactivation sélective du cortex frontal médian a été observée à plusieurs reprises durant l'exécution de diverses tâches cognitives, plus précisément dès lors que l'attention du sujet est intentionnellement dirigée vers une source externe de stimulation (par exemple, D'Argembeau et al., 2005). Les tâches cognitives et comportementales impliquant une forte demande du point de vue attentionnel impliqueraient en effet une suppression temporaire des activités de pensées se référant à soi (Burgess et al., 2003 ; Northoff et Bermppohl, 2004).

L'expérience précédente (chapitre 5) nous a permis de révéler l'existence d'un gradient d'intensité quant à l'activité du cortex frontal antéro-médian en fonction de l'implication personnelle du sujet. Cette observation pourrait s'appliquer aux résultats issus de la présente expérience. En effet, si l'activation de cette région est significativement plus importante durant la génération d'événements susceptibles de se produire, elle est également observée, bien que *a minima*, lors de la génération de projets improbables, non pertinents en termes de cohérence personnelle (cf. supra) mais impliquant toutefois le sujet. Pris ensemble, nos résultats, et ceux précédemment mentionnés, nous amènent à voir la région frontale médiane comme étant le siège d'un processus « opportuniste », modifiable en fonction de la situation, dont l'intensité serait modulée selon l'implication et la cohérence personnelle du sujet, avec à l'extrême une « suspension » de ce processus dans les situations environnementales coûteuses du point de vue comportemental et / ou cognitif. Autrement dit, plus l'implication personnelle du sujet serait forte et plus l'événement mentalement représenté serait pertinent du point de vue de la cohérence personnelle du sujet, plus l'activité du cortex préfrontal antéro-médian serait susceptible de s'intensifier.

Nos résultats montrent également l'activation significativement plus importante de la région cingulaire postérieure lors de l'évocation de projets réels, par comparaison aux projets non réels. L'évocation des projets fictifs semble également impliquer cette région, avec toutefois un seuil statistique moins robuste que celui initialement fixé ($P < 0.01$). L'activation de la région cingulaire postérieure, bien que de façon moins consistante que la région

préfrontale médiane, est notée dans certaines études de neuroimagerie précédemment citées, qui mettent en jeu l'implication personnelle du sujet (par exemple, Calarge et al., 2003 ; Craik et al., 1999 ; Johnson et al., 2002 ; Mitchell et al., 2005 ; Schmitz et al., 2004). Nos résultats montrent une activation plus importante de la région cingulaire postérieure durant la génération mentale de projets réels, par comparaison aux projets fictifs. Par conséquent, nous suggérons que le cortex cingulaire postérieur puisse sous-tendre une fonction similaire à celle proposée pour le cortex préfrontal médian, se caractérisant par un niveau d'activité susceptible de dépendre de l'implication personnelle du sujet, et possiblement, de sa cohérence personnelle du point de vue du temps subjectif.

Cette suggestion peut être complétée par d'autres arguments qui peuvent, par ailleurs, se révéler utiles dans l'interprétation de l'activité du précuneus, région également plus activée lors de l'évocation des projets réels, par comparaison aux non réels. Selon Lundstrom et al. (2003), le précuneus sous-tendrait sélectivement la génération de représentations imagées construites à partir de traces mnésiques stockées sur la base de contextes vécus. Dans notre étude, contrairement à l'évocation des projets planifiés par le sujet, la construction des projets non réels ne laissait que peu de possibilités à nos sujets d'utiliser des contextes spatiaux connus. Nos résultats semblent donc aller dans le sens de l'hypothèse de Lundstrom et al. (2003). Cette explication apparaît également cohérente avec les données comportementales recueillies dans notre étude, qui montrent une supériorité de la qualité de l'imagerie visuelle associée à l'évocation des projets réels. Ces données sont également consistantes avec les travaux comportementaux réalisés par Rubin et ses collaborateurs (Rubin et al., 2003a ; 2003b ; Rubin et Siegler, 2004 ; Rubin, 2005) visant l'étude des caractéristiques phénoménologiques associées à l'évocation de souvenirs autobiographiques. Leurs résultats montrent, d'une part, que le sentiment de reviviscence du souvenir est prédite par la vivacité de l'imagerie visuelle, et d'autre part, que le degré de croyance en la véracité du souvenir est prédit par la clarté du contexte spatial. L'imagerie visuelle liée à l'évocation de souvenirs passés et d'événements futurs réels semble spécifiquement sous-tendue par le précuneus (voir les deux chapitres précédents). Les résultats obtenus dans la présente étude montrent, dans un même cluster, l'activation du cortex cingulaire postérieur et du précuneus. Ces données, et celles précédemment mentionnés (Lundstrom et al, 2003 ; Rubin, 2005), renforcent ainsi l'idée d'une contribution du complexe cingulaire postérieur / précuneus dans la construction d'événements pertinents du point de vue de la cohérence personnelle du sujet.

L'activation conjointe et quasi sélective des cortex frontal médian et postérieur médian lors de l'évocation des projets réels, par comparaison aux projets non réels, semble aller dans le sens de nos suggestions, quant à la possible interaction entre ces deux pôles corticaux dans la réalisation de tâches impliquant la mise en œuvre d'une représentation mentale de soi (cf. chapitre 4 et introduction de ce chapitre). Cette idée est en accord avec une revue de question récente (Northoff et Bermpohl, 2004), synthétisant les études lésionnelles, de neuroimagerie, ou encore issues de la littérature animale, impliquant le traitement de stimuli nécessitant une référence à soi. Sur la base de l'ensemble des données utilisées, Northoff et Bermpohl (2004) ont suggéré l'importance d'un réseau cortical principalement médian, qui se comporterait comme une unité fonctionnelle dans le contexte des activités relatives à soi. Selon ces auteurs, le cortex préfrontal médian sous-tendrait la représentation et l'évaluation des stimuli référents à soi, tandis que le cortex cingulaire postérieur serait responsable de l'intégration de ces stimuli dans le contexte autobiographique de la personne. Nous suggérons que ce contexte puisse inclure le futur.

L'évocation de projets non réels, par comparaison à la condition de contrôle, est associée pour sa part à un patron d'activation principalement localisé au niveau du cortex frontal et prédominant à gauche. Plus précisément, ces activations correspondent aux régions prémotrices (BA 6 et 8) ainsi qu'au cortex frontal latéral, qui semble inclure l'aire de Broca et son homologue droit *a minima*. Ces régions correspondent au système de « neurones miroirs », décrit dans un premier temps chez le singe par Gallese et al. (1996) et Rizzolati et al. (1996), appelé ainsi dans la mesure où les neurones inclus dans ces régions s'activent non seulement durant la réalisation d'une action, mais aussi lors de l'observation de cette même action chez un autre individu. Ce système sous-tendrait également le fait d'imiter, de reconnaître et d'imaginer une action (par exemple, Buccino et al., 2004 ; Heiser et al., 2003 ; voir Rizzolati et Craighero, 2004, pour une revue récente sur le système de « neurones miroirs »). Ces régions sont donc, de manière générale, impliquées dans les activités qui requièrent la mise en œuvre de représentations motrices. Une des composantes essentielles subordonnées à l'imagerie motrice correspond à notre capacité de nous imaginer dans l'exécution d'une action, selon une perspective centrée sur nous-même (« *first-person perspective* », par exemple, Ehrsson et al., 2003). Les activités d'imagerie motrice impliqueraient l'utilisation d'informations mnésiques, ou « souvenirs moteurs », stockées au niveau du système moteur (Annett, 1996 ; Nyberg et al., 2001). Sur la base de ces données, les activations frontales observées lors de l'évocation de projets fictifs, pourraient refléter,

chez nos sujets, le recrutement de représentations mnésiques principalement motrices, stockées au sein d'un réseau dévolu à ce type d'activités, qu'elles soient effectives ou imaginées.

La présente expérience nous a permis de montrer, lors de l'évocation de projets réels, par comparaison aux projets fictifs, l'implication d'un réseau d'activation principalement médian, incluant les cortex préfrontal et cingulaire postérieur. La région préfrontale antéro-médiane, et possiblement les régions médianes postérieures, semblent être modulées par l'implication personnelle du sujet, ainsi que par sa cohérence personnelle du point de vue de la continuité du sujet dans le temps subjectif. La mise en évidence de l'activation hippocampique gauche semble confirmer nos hypothèses, quant à la nécessité de l'utilisation de traces mnésiques passées, dans l'évocation d'un événement futur singulier, susceptible de se produire dans la vie réelle du sujet.

Cette étude met en évidence une activation plus marquée du cortex préfrontal antéro-médian, associée à l'évocation des projets réels, par comparaison à celle des projets fictifs. Les résultats de la précédente expérience nous ont permis de montrer l'activation du cortex préfrontal antéro-médian lors de l'évocation des événements passés *et* des projets, laquelle apparaissait toutefois plus importante lors de la récupération des souvenirs passés. Ainsi, pris ensemble, les résultats de l'expérience précédente et de la présente étude nous permettent de suggérer l'existence d'un continuum en termes de contribution préfrontale antéro-médiane, en fonction de l'implication et de la cohérence personnelle du sujet.

7 - IRMF APPLIQUEE A L'ETUDE DES TROUBLES MNESIQUES

L'utilisation des techniques de neuroimagerie cérébrale fonctionnelle chez des patients présentant des altérations cognitives, quelle que soit leur nature, sont encore peu répandues à ce jour. Ceci peut s'expliquer par la présence des nombreuses contraintes associées à ce type d'investigations. Ces contraintes sont principalement de deux ordres. La première apparaît inextricablement liée à la condition pathologique des patients, chez qui, de façon secondaire à la lésion cérébrale, il est fréquent d'observer une plus grande fatigabilité ainsi que l'occurrence de troubles attentionnels. Ces aspects ne sont pas toujours conciliables d'une part à cet environnement particulier qu'est l'imageur par résonance magnétique, et d'autre part aux tâches cognitives proposées par l'expérimentateur. La seconde contrainte correspond pour sa part à la détection de profils de déficits cognitifs exploitables du point de vue des objectifs du chercheur, ceci requérant de fait, en amont, un travail de recherche clinique parfois considérable. Dans tous les cas, les études de neuroimagerie portant sur le patient cérébro-lésé nécessitent de la part de l'investigateur des capacités de flexibilité plus importantes, par comparaison à celles réalisées avec le sujet sain. De nombreux auteurs soulignent pourtant l'intérêt de l'application de la neuroimagerie fonctionnelle chez des patients neurologiques (par exemple, Kapur et Kopelman, 2003 ; Mayes et Montaldi, 2001 ; Scott et Wise, 2002 ; Rorden et Karnath, 2004).

Price et Friston (2002a) distinguent au moins trois avantages majeurs liés à l'utilisation des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle. (i) Le premier avantage concerne la possibilité de caractériser une atteinte cérébrale qui ne peut être révélée sur la base de l'IRM morphologique. En effet, au contraire de l'imagerie morphologique, l'imagerie cérébrale fonctionnelle utilisée chez des patients peut permettre de montrer la présence de réponses résiduelles au sein de régions partiellement endommagées, ainsi que leurs interactions avec les réponses cérébrales détectées au sein des tissus sains. (ii) Le second avantage correspond à la possibilité de mettre en évidence des mécanismes neuraux alternatifs, qui permettent la réalisation de la tâche proposée. Ce type d'observations est par ailleurs susceptible d'avoir des implications sur le fonctionnement cérébral normal, en ce qu'elles contribuent à l'étude des relations entre structures et fonctions. (iii) Enfin, l'imagerie cérébrale fonctionnelle permet l'étude des mécanismes neuraux impliqués dans les processus de récupération de la fonction, autrement dit des phénomènes de « neuroplasticité », notamment grâce à la répétition des examens d'imagerie cérébrale fonctionnelle au cours de la récupération progressive de la fonction endommagée (cf. Romero et al., 2002).

Dans le domaine de la mémoire épisodique, prise dans son sens le plus large, l'imagerie cérébrale fonctionnelle utilisant des méthodes d'activation (TEP et IRMf) a surtout fait l'objet d'études portant sur des populations de patients, en particulier atteints de la maladie d'Alzheimer (par exemple, Grady et al., 2003 ; Machulda et al., 2003) ou présentant des épilepsies du lobe temporal (par exemple, Dupont et al., 2000 ; 2001 ; 2002 ; Golby et al., 2002 ; Janszky et al., 2004 ; 2005 ; Richardson et al., 2003 ; 2004). Ces investigations visent l'étude des processus d'encodage et de récupération en mémoire, déficitaires chez ces patients, au moyen de l'utilisation de stimuli de laboratoire (cf. chapitre 3).

A notre connaissance, quatre études en imagerie cérébrale fonctionnelle par méthode d'activation ont été réalisées avec des cas uniques, présentant des déficits de mémoire autobiographique. La première d'entre elles (Levine et al., 1998) utilise cependant, de façon similaire aux études portant sur les populations de patients (cf. supra), une tâche impliquant l'apprentissage et la restitution de listes de mots, et s'éloigne de fait de l'axe de recherche de ce travail de thèse. Les trois autres études (Costello et al., 1998 ; Maguire et al., 2001b ; Markowitsch et al., 1997b) sont décrites plus loin, dans le présent chapitre (cf. introductions des parties 1 et 2). La complexité du matériel autobiographique, par comparaison notamment aux listes de mots bien souvent proposées dans les études citées plus haut, de même que la difficulté liée à la recherche des profils de déficits pertinents, contribuent probablement à rendre compte du peu d'études d'imagerie cérébrale fonctionnelle publiées à ce jour. Cette observation souligne également l'importance de telles études, susceptibles d'accroître notre compréhension des substrats neuraux qui sous-tendent la mémoire autobiographique.

Le quatrième chapitre expérimental de ce travail de thèse vise la présentation de nos travaux expérimentaux préliminaires, en IRMf, qui portent sur l'étude de patients présentant des déficits sélectifs de mémoire autobiographique. L'objectif général de ce volet d'étude correspond à la visualisation des zones de dysfonctionnement et des phénomènes de réorganisation lors de la récupération de souvenirs autobiographiques résiduels. Dans cette perspective, le protocole d'étude proposé est celui utilisé dans le cadre de notre première expérience en IRMf. (cf. chapitre 4). Le protocole comportera toutefois des adaptations méthodologiques. Certains auteurs, en particulier Price et Friston (1999 ; 2002a ; 2002b), insistent en effet sur la nécessité de proposer des tâches que le patient est capable de réaliser. Sur cette base, des inférences solides pourront être faites sur des réponses neurales anormales.

Nous présentons deux profils distincts. Chez la première patiente étudiée le déficit de mémoire autobiographique résulte d'une lésion neurologique et s'approche des troubles mnésiques observés dans le contexte de l'amnésie développementale. La seconde patiente présente, pour sa part, une amnésie dite « psychogène », syndrome qui se caractérise le plus souvent par un déficit rétrograde de mémoire autobiographique, en l'absence de lésion connue.

7.1 - Etude 1 : Troubles de la mémoire autobiographique d'origine organique

7.1.1 - Introduction : l'amnésie développementale

Ce concept s'inscrit sur la base de l'observation initiale de Vargha-Khadem et al. (1997), de trois jeunes patients présentant des troubles sélectifs et sévères de mémoire antérograde épisodique (prise dans son sens le plus large), attribués à des lésions bilatérales limitées à l'hippocampe proprement dit, survenues très précocement (voir aussi Bachevalier et Vargha-Khadem, 2005 ; Mishkin et al., 1997 ; 1998 ; Vargha-Khadem et al., 2001). En effet, ces lésions font suite à des accidents hypoxiques et ischémiques dont ont souffert ces enfants durant leur enfance, le plus souvent entre la naissance et l'âge de 4 ans (Gadian et al., 2000). L'hippocampe est particulièrement vulnérable aux épisodes hypoxiques et a fortiori ischémiques (par exemple, Zola-Morgan et al., 1986), et joue un rôle critique, comme nous l'avons vu à plusieurs reprises (cf. chapitre 2), dans les fonctions mnésiques.

Les cinq premiers patients décrits dans la littérature ont été évalués entre l'âge de 11 et 16 ans, (Vargha-Khadem et al., 1997 ; Gadian et al., 2000). Comme précédemment mentionné, leur profil est marqué par des déficits sévères dans les épreuves classiques de mémoire épisodique, indépendamment de la nature du matériel utilisé (rappel d'une liste de mots, rappel d'une histoire, rappel d'une figure géométrique complexe, etc.). Les déficits, souvent plus sévères en rappel différé, indiquent une difficulté liée au stockage à long terme. Vargha-Khadem et al. (1997) et Gadian et al. (2000) n'ont pas utilisé d'épreuves évaluant spécifiquement la récupération de souvenirs autobiographiques. Cependant, l'utilisation d'un questionnaire parental (Sunderland et al., 1983) a permis aux auteurs de mettre en évidence des troubles sévères dans le rappel des événements de la vie de tous les jours. Plus précisément, ces enfants éprouvent des difficultés à se repérer dans l'espace ou à se souvenir de la localisation d'objets courants, sont souvent désorientés dans le temps, et plus important, ils peuvent rarement fournir un compte-rendu clair et cohérent de leurs activités du jour, ou

rappeler de façon pertinente le contenu de conversations téléphoniques, de programmes télévisés, de vacances, etc. Gadian et al. (2000, p. 503) rapportent la description faite par un parent : « son discours est souvent incorrect, particulièrement quand il rappelle des événements, il mélange régulièrement plusieurs souvenirs au sein d'un événement, et rappelle aussi des choses qui n'ont jamais eu lieu ! ». Ces données confirment le fait que ces enfants se trouvent dans l'incapacité de former une quantité normale de souvenirs d'épisodes singuliers. En corollaire, la restitution du contexte spatio-temporel et du contenu d'un événement spécifique est difficile, voire impossible. Ces enfants ont pourtant pu suivre une scolarité normale, ou quasi normale. Les performances aux épreuves de mémoire immédiate sont préservées (Vargha-Khadem et al., 1997 ; Gadian et al., 2000). Ces enfants peuvent lire, écrire, comprendre ce qu'ils lisent, ont acquis du vocabulaire, et ont atteint, pour la plupart, un niveau normal d'intelligence. Ces résultats témoignent d'une mémoire sémantique relativement normale, qui, au contraire de la mémoire épisodique, pourrait être sous-tendue par les cortex perirhinal et entorhinal adjacents (Vargha-Khadem et al., 1997).

Une étude plus récente, réalisée par la même équipe (Isaacs et al., 2003 ; voir aussi Vargha-Khadem et al., 2003), a permis de fournir des mesures plus précises concernant les relations entre le profil d'amnésie développementale et le degré de l'atrophie hippocampique nécessaire à sa survenue. Cette étude a comparé les mesures du volume hippocampique obtenues chez un groupe de sujets témoins, un groupe d'enfants qui satisfaisaient aux critères d'amnésie développementale, et un groupe d'enfants nés prématurés, pour lesquels une atrophie légère du volume hippocampique a été caractérisée. Les résultats montrent qu'une réduction de 20 à 30% du volume hippocampique total est susceptible d'engendrer le tableau clinique décrit ci-dessus.

Un des trois cas d'amnésie développementale initialement décrits par Vargha-Khadem et al. (1997), le patient Jon, a été étudié en IRMf, par Maguire et al. (2001b). Jon est âgé de 22 ans au moment de l'étude en IRMf. Le profil neuropsychologique de Jon se caractérise par un déficit marqué de mémoire épisodique dans le contexte de connaissances générales par ailleurs solides. Il peut toutefois rappeler quelques souvenirs autobiographiques. Son atrophie bi-hippocampique (réduction bilatérale de 50%) fait suite à la survenue d'épisodes hypoxiques et ischémiques d'origine périnatale. A notre connaissance, cette investigation constitue la seule étude de neuroimagerie utilisant une méthode d'activation et portant sur la récupération de souvenirs autobiographiques réalisée chez un patient neurologique, dont le profil neuropsychologique se caractérise par un déficit sélectif de mémoire autobiographique.

Le protocole d'étude proposé à Jon est celui utilisé par Maguire et son équipe (par exemple, Maguire et Mummery, 1999 ; Maguire et al., 2000 ; Maguire et Frith, 2003a). Ce protocole est décrit plus en détails dans le chapitre 3. Rappelons toutefois que le sujet doit évoquer quatre types d'informations, à partir d'assertions présentées oralement : des connaissances générales, des faits publics ainsi que des faits et événements autobiographiques. Les assertions à contenu autobiographique sont construites sur la base d'un entretien avec le sujet réalisé quelques semaines avant l'étude en IRMf. Cette procédure est conservée pour Jon. Des comparaisons statistiques ont été réalisées entre Jon et un groupe de six sujets témoins, pour la comparaison entre l'ensemble des tâches de mémoire et la tâche de contrôle. Le patron d'activations cérébrales commun à Jon et au groupe témoin, principalement médian et latéralisé à gauche, inclut le cortex frontal médian, le pôle temporal gauche, l'hippocampe et le gyrus parahippocampique gauches, le cortex rétrosplénial gauche, la jonction temporo-pariétale gauche et le pôle temporal de façon bilatérale. Par ailleurs, les résultats montrent que Jon active de façon significativement plus importante que les sujets témoins un certain nombre de régions homologues droites, notamment, la jonction temporo-pariétale et la région frontale inféro-latérale. Le contraste entre l'ensemble des tâches de mémoire et la tâche de contrôle a également fait l'objet d'une comparaison qualitative entre le patron d'activation de Jon et celui du groupe témoin. Contrairement au groupe témoin, pour lequel l'activation de l'hippocampe est latéralisée au sein de l'hémisphère gauche, une activation bilatérale de cette structure est observée pour Jon. Ainsi, les principaux résultats mettent en évidence, chez Jon, (i) la fonctionnalité des tissus hippocampiques restants, (ii) le recrutement additionnel de régions cérébrales homologues droites, interprété par les auteurs comme une compensation à l'apprentissage épisodique déficient.

7.1.2 - Présentation du cas

La patiente (Madame S), droitrière, âgée de 44 ans, nous a été adressée pour l'évaluation de ses fonctions neuropsychologiques en juillet 2002. Son niveau d'éducation correspond à 11 années d'études. Elle a obtenu, au terme de sa scolarité, un brevet d'étude professionnel « sanitaire et social ». Grâce à une formation pour adulte réalisée quelques années plus tard, elle exerce actuellement une profession de métallurgiste. La patiente n'est pas mariée, est sans enfants, et semble-t-il, n'a jamais quitté le foyer parental. Ses parents s'expriment principalement en dialecte local. De fait, nous n'avons pas eu la possibilité de recueillir

après d'eux d'informations complémentaires quant au fonctionnement cognitif de la patiente au quotidien.

Un kyste épidermoïde, situé sur la face interne du lobe temporal médian droit, a été détecté six années auparavant. Ce type de kyste, d'évolution très lente, se développe durant la gestation. Il correspond à l'inclusion d'éléments épidermiques au sein du système nerveux central, se caractérisant par une mauvaise différenciation des cellules nerveuses en cellules cutanées. L'imagerie morphologique montre le développement insuffisant de la tête de l'hippocampe (hypoplasie), ainsi qu'un effet de masse au niveau des structures temporales médianes droites (figure 23). Les examens d'IRM réalisés entre 1996 et 2004 ne montrent pas d'évolution significative en termes de volume lésionnel.

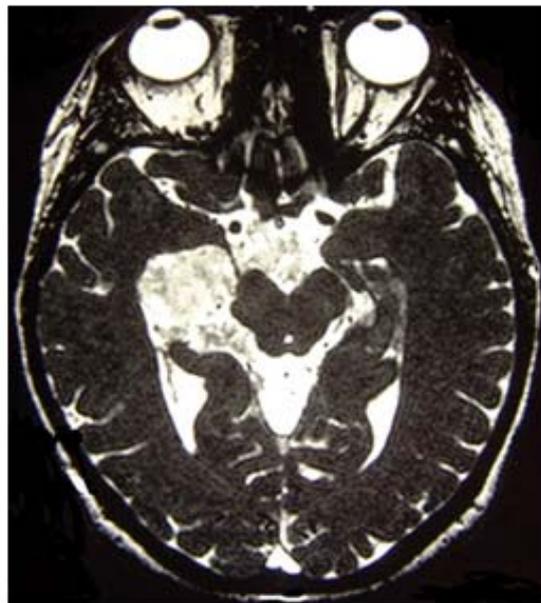


Figure 23. Vue axiale de l'IRM anatomique montrant l'hypoplasie de la tête de l'hippocampe droit et l'effet de masse sur le LTM droit.

7.1.3 - Evaluation neuropsychologique

La patiente a été évaluée à deux reprises (juillet et septembre 2002, la seconde évaluation a été réalisée par le Pr. L. Manning).

Les capacités intellectuelles ont été évaluées au moyen de la WAIS-R (Wechsler, 1989). Madame S a un QI verbal de 103 et un QI de performance de 92. Les sous-tests verbaux vont du niveau moyen/fort (vocabulaire et similitudes) au niveau moyen/faible (arithmétique), le

sous-test de mémoire des chiffres se situant pour sa part dans l'intervalle moyen. Les sous-tests de performance (cubes, arrangement d'images et complètement d'images) se situent dans l'intervalle moyen. Les scores obtenus aux différents sous-tests mentionnés sont extrapolés, afin d'estimer respectivement les QI verbal et de performance. L'Ecole Warrington utilise cette procédure au *National Hospital*, Londres, depuis les années 1960. Ces résultats sont en accord avec le niveau culturel de Madame S.

Le langage (Test de dénomination, Kremin, non publié = 49/50 ; *Boston Diagnostic Aphasia Examination*, Goodglass et Kaplan, 1972, version française, Mazaux et Orgogozo, 1981 : Cartes 1 et 2 = 100% de réponses correctes), les praxies (Test de Vernier, Dobigny-Roman et al., 1998 = 9/10) ainsi que les capacités visuo- perceptives et spatiales (Batterie *Visual Object and Space Perception*, Warrington et James, 1991, respectivement ; silhouettes = 25/30, analyse de cubes = 9/10) sont normaux.

L'évaluation des fonctions exécutives montre une performance variable. (i) Fluence verbale littérale en 1 min (moyenne des lettres M et P) = 14.5 mots, normal (seuil de normalité = 10). (ii) Test de Classement de cartes de Wisconsin (Nelson, 1976) = 6/6 critères, 10 erreurs dont 2 persévérations, score dans les limites inférieures de la normale (selon les critères de la Salpêtrière). (iii) Test de Stroop (Stroop, 1935) = -7.5, normal (seuil de normalité = -9). (iv) Tour de Londres (Shallice et McCarthy, 1982, communication personnelle à Lilianne Manning) : score = 6/12, déficient (seuil de normalité = 8) ; indice de temps = 20, déficient (seuil de normalité = 25).

Les scores obtenus par la patiente aux épreuves de mémoire antérograde, tant verbales que non verbales, sont normaux. (i) Apprentissage verbal (*California Verbal Learning Test*, Delis et al., 1987) : liste A essai 1 = 10/16 ; liste A essai 5 = 15/16 ; rappel libre différé = 13/16. (ii) Rappel immédiat de la Figure de Rey (Osterrieth, 1944) = 20/36 (copie = 36/36). (iii) Mémoire de reconnaissance des visages (*Recognition Memory Test for Faces*, Warrington, 1984) = 46/50 ; Mémoire de reconnaissance des mots (*Recognition Memory Test for Words*, Warrington, 1984) = 47/50 ; Mémoire de reconnaissance topographique (Warrington, 1996) = 26/30.

La mémoire rétrograde non personnelle, c'est-à-dire la mémoire du passé qui concerne les événements et faits publics ainsi que les lieux et personnages célèbres, est également

préservée. (i) Test du « mort ou vivant » (Kapur et al., 1992, version française, Bindschaedler et al., non publié) = 89/115. (ii) Reconnaissance de visages célèbres (Denkova et Manning, non publié) et lieux célèbres (adapté de Thomas-Antérion et al., 1994 ; 1997, avec leur autorisation) = 36/42.

La mémoire rétrograde personnelle a été évaluée au moyen de deux épreuves.

a) Interview de mémoire autobiographique (AMI, *Autobiographical Memory Interview*, Kopelman et al., 1989). Ce questionnaire permet d'évaluer la sémantique personnelle et la composante épisodique de mémoire autobiographique en fonction de 3 périodes de temps : enfance, jeune adulte et vie récente. Le tableau ci-dessous montre les scores obtenus par la patiente (les scores correspondant au seuil de normalité sont indiqués entre parenthèses).

Tableau 10. Scores obtenus à l'AMI.

	Sémantique personnelle	Souvenirs autobiographiques
Enfance	21 / 21 (14-15 / 21)	2 / 9 (5 / 9)
Jeune adulte	17 / 18 (16 / 21)	0 / 9 (5-6 / 9)
Vie récente	7.5 / 8 (18 / 21)	0 / 6 (6 / 9)
Total	45,5 / 47	2 / 24

Les scores obtenus pour la sémantique personnelle sont tous normaux. En revanche, les scores obtenus pour la composante épisodique de mémoire autobiographique sont déficitaires pour toutes les périodes de vie.

b) Test de Crovitz modifié (Hodges et Ward, 1989 ; Graham et Hodges, 1997 ; cf. chapitre 4). Vingt mots sont proposés, 4 fois, en fonction de 4 périodes de vie, soit un total maximum de 80 souvenirs. La patiente est encouragée à prendre son temps. Les scores sont obtenus avec l'échelle à 5 points décrite dans le chapitre 4 (Graham et Hodges, 1997), soit un score de 100 points par période de vie, et un score total de 400 points. Le tableau ci-dessous montre les scores obtenus par la patiente, en fonction de la période de temps.

Tableau 11. Scores obtenus au test de Crovitz.

Périodes de vie	0 – 9 ans	10 – 19 ans	20 – 29 ans	30 – 44 ans	Total

Scores	30 / 100	26 / 100	30 / 100	30 / 100	116 / 400
---------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	------------------

Les performances de Madame S sont déficitaires, et ce, indépendamment de la période de vie (score total moyen des 10 sujets sains ayant participé à la première expérience = 325/400).

En résumé, le profil de la patiente est marqué par la présence d'un déficit sélectif de la composante épisodique de mémoire autobiographique. Toutes les périodes de vie semblent touchées de façon équivalente, autrement dit, nous n'observons pas de gradient temporel. Nous notons également une faiblesse des fonctions exécutives. Au vu des tests proposés, les capacités intellectuelles, la mémoire antérograde, le langage, les capacités visuo-spatiale et perceptive ainsi que les praxies apparaissent largement préservés.

7.1.4 - Expérience en IRMf

7.1.4.1 - Méthode

7.1.4.1.2 - Tâche de mémoire autobiographique

La patiente est comparée au groupe de 10 sujets sains décrit dans le chapitre 4. De façon similaire aux sujets témoins, lors de la passation du test de Crovitz, à l'issue de l'évocation de chaque souvenir, la patiente doit fournir deux mots, servant de support à l'évocation lors de l'examen d'IRMf. Rappelons que pour chaque sujet sain, la tâche de mémoire autobiographique comportait 50 souvenirs. Pour la patiente, nous avons pu inclure 21 souvenirs. Ils sont tous associés à un contexte spatio-temporel précis. Parmi les 21 souvenirs sélectionnés, 16 souvenirs ont un score de 5 points, et 5 souvenirs ont un score de 4 points (score moyen sur l'échelle à 5 points = 4.76). Ces souvenirs autobiographiques (SA) se distribuent de façon relativement homogène en termes de périodes de vie (0-9 ans = 6 SA ; 10-19 ans = 4 SA ; 20-29 ans = 5 SA ; 30-44 ans = 6 SA)

Dans l'objectif d'augmenter la puissance statistique, nous avons choisi de présenter chaque souvenir deux fois. Pour la patiente, la tâche de mémoire autobiographique comporte ainsi 42 événements. La condition expérimentale est de fait constituée de 2 séquences de 7 stimuli (5 paires de mots indices et 2 distracteurs) et de 8 séquences de 6 stimuli (4 paires de mots indices et 2 distracteurs). La patiente a pour

consigne d'appuyer sur le bouton gauche de la souris d'ordinateur dès lors que le souvenir correspondant aux mots indices est remémoré. Elle doit appuyer sur le bouton droit dans le cas contraire, c'est-à-dire, lors de la présentation des distracteurs, ou si le souvenir ne peut être remémoré. Du fait de l'utilisation de la procédure auto-rythmée, la patiente doit obligatoirement fournir une réponse.

7.1.4.1.3 - Tâche de contrôle de décision sémantique

La tâche de contrôle de décision sémantique demeure identique à celle utilisée dans le cadre de notre première expérience (chapitre 4). Elle comporte ainsi 8 séquences de 7 stimuli, suivant une proportion de 5 paires de mots sémantiquement liés pour 2 paires de mots dépourvus de lien sémantique. La patiente a pour consigne d'appuyer sur le bouton gauche de la souris d'ordinateur si les deux mots sont sémantiquement liés, ou sur le bouton droit dans le cas contraire. La patiente doit obligatoirement fournir une réponse.

7.1.4.1.4 - Entretien post-acquisition

De façon similaire à la première expérience, immédiatement après l'examen d'IRMf, chaque paire de mots indices est présentée à la patiente qui doit indiquer si elle a évoqué le souvenir correspondant, et le cas échéant, s'il s'agissait bien du souvenir d'origine. Durant l'expérience en IRMf, chaque paire de mots indices est présentée à deux reprises : cette vérification est de fait réalisée deux fois pour chaque souvenir. Comme dans les expériences précédentes, seuls les événements effectivement rappelés correspondant aux souvenirs originaux sont inclus dans l'analyse statistique.

7.1.4.1.5 - Méthode d'acquisition des images

Les paramètres d'acquisition utilisés dans le cadre de la première expérience sont conservés (chapitre 4).

7.1.4.1.6 - Traitement des images

La patiente est comparée au groupe de sujets sains ayant pris part à la première expérience, pour lequel nous avons utilisé la version SPM99. Par conséquent, cette

version est utilisée pour la réalisation des prétraitements et des analyses statistiques des données fonctionnelles de la patiente.

7.1.4.1.7 - Prétraitements

Nous avons conservé les paramètres utilisés pour la première expérience (chapitre 3).

7.1.4.1.8 - Analyses statistiques

Comme dans le cadre de la première expérience, nous utilisons la fonction de réponse hémodynamique canonique, mise à disposition dans SPM, pour la modélisation des réponses hémodynamiques. Sont pris en compte dans les analyses, les événements correspondant aux souvenirs d'origine effectivement rappelés par la patiente, ainsi que les réponses « oui » de la condition de contrôle.

Afin de mettre en évidence le patron d'activation de la patiente, associé à l'évocation des souvenirs autobiographiques, la condition expérimentale est comparée à la condition de contrôle. Pour cette comparaison, nous avons construit deux modèles d'analyses distincts. Le premier modèle comporte la totalité des événements appartenant à la condition de mémoire autobiographique, soit un maximum de 42 événements. Le second modèle inclut uniquement les événements de la condition de mémoire autobiographique correspondant à la première présentation des souvenirs, soit un maximum de 21 événements. La totalité des événements de la condition de contrôle ayant donné lieu à une réponse « oui » sont inclus dans ces deux modèles d'analyses. Pour ces deux analyses individuelles, nous fixons le seuil statistique à $P < 0.001$, non corrigé pour les comparaisons multiples, et la taille des clusters à 30 voxels.

Dans le but de montrer d'éventuelles différences entre le patron de réponses de la patiente et celui de notre groupe de dix sujets témoins, les contrastes linéaires de premier niveau, préalablement définis pour l'ensemble des sujets entre les conditions expérimentale et de contrôle, sont introduits dans un second niveau d'analyse (*two sample t-test*). De façon similaire à la première expérience, le seuil statistique est fixé à $P < 0.01$, non corrigé pour les comparaisons multiples, et la taille de clusters à 30 voxels.

7.1.4.2 - Résultats

7.1.4.2.1 - Données comportementales

Le taux de réponses correctes fournies par la patiente est de 100% pour la condition expérimentale, et de 100% pour la condition de contrôle. Les temps de réponse moyens correspondants s'élèvent respectivement à 5.12 s ($\sigma = 0.97$ s) pour la condition de mémoire autobiographique, et à 1.84 s ($\sigma = 0.45$ s) pour la condition de contrôle. Le nombre d'images fonctionnelles acquises pour la patiente est de 457.

7.1.4.2.2 - Données IRMf

7.1.4.2.2.1 - Analyse individuelle : récupération des souvenirs autobiographiques

Les résultats issus des deux modèles statistiques (21 vs 42 événements appartenant à la condition de mémoire) sont fortement similaires. En effet, les quelques différences sont uniquement notées en termes d'étendue des foyers d'activation observés. De ce fait, nous présentons et commentons les données résultant du second modèle, qui comporte les 21 souvenirs associés à la première présentation des paires de mots indices.

Les régions plus spécifiquement activées par la condition de mémoire autobiographique, par comparaison à la condition de contrôle, sont observées de façon prédominante au sein de l'hémisphère gauche. Le pattern d'activation inclut le cortex frontal dorso-latéral gauche, le cortex frontal médian, les régions frontales inféro-latérales droite et gauche (BA 47), le cortex cingulaire postérieur, le cuneus et le precuneus, le carrefour temporo-pariéto-occipital (TPO) gauche. Nous notons également l'activation d'un locus situé au niveau du gyrus occipital supérieur (figure 24 et tableau 12). Comparativement au patron d'activation de notre groupe de sujets témoins (tableau 4, chapitre 4), il est intéressant de noter que nous n'observons pas d'activation du lobe temporal médian gauche.

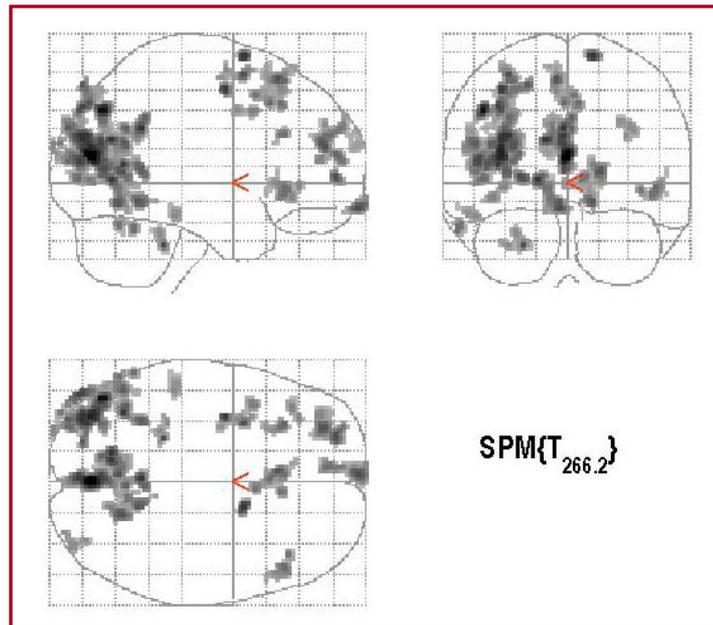


Figure 24. Carte d'activation statistique montrant les activations cérébrales associées à la récupération des souvenirs autobiographiques ($P < 0.001$, $k = 30$).

Tableau 12. Localisation des activations cérébrales associées à l'évocation des souvenirs autobiographiques, par comparaison à la condition de contrôle (n = 1 ; P < 0.001).

Régions cérébrales	Taille de cluster	Score Z	Coordonnées (x, y, z)
Cuneus / Précuneus bilatéral (BA 18, 19)	1434	6.91	-2 -76 14
Cingulaire postérieur bilatéral (BA 30, 31)	274	5.88	18 -62 6
Carrefour temporo-pariéto-occipital gauche (BA 39, 19)	1823	6.57	-34 -82 26
Occipital supérieur droit (BA 19)	238	5.84	54 -68 12
Frontal médian (BA 11)	70	5.74	-4 70 -14
Frontal médian (BA 9, 10)	124	4.64	-6 66 20
Frontal médian supérieur (BA 6, 8)	213	4.99	-2 20 44
Frontal dorso-latéral gauche (BA 6, 8)	107	4.90	-38 24 40
Frontal dorso-latéral gauche (BA 9, 46)	52	4.20	-52 16 30
Frontal latéral supérieur gauche (BA 10)	632	6.02	-28 48 22
Frontal latéral supérieur gauche (BA 6, 8)	140	5.18	-34 0 36
Frontal inférieur droit (BA 45, 47)	63	5.07	38 24 4
Frontal inférieur droit (BA 47)	78	4.78	50 28 -6
Frontal inférieur gauche (47)	39	4.01	-42 32 -8
Temporal inférieur gauche (20)	134	4.20	-54 -30 -18
Cervelet gauche	52	5.59	-56 -46 -28
	132	5.52	-28 -38 -28

BA = aire de Brodmann

7.1.4.2.2.2 - Comparaison statistique entre la patiente et les sujets témoins

Les résultats issus de cette comparaison mettent en évidence, chez notre patiente, l'activation significativement plus importante de la région frontale inféro-latérale droite, de trois loci occipitaux latéralisés au sein de l'hémisphère gauche, d'un locus postérieur situé au niveau du gyrus temporal supérieur gauche, et du cervelet gauche (figure 25, tableau 13).

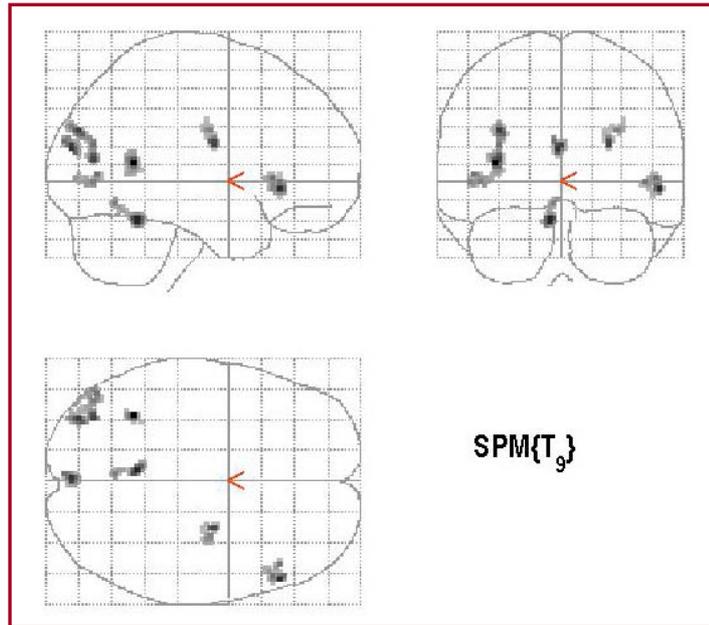


Figure 25. Carte d'activation statistique montrant les régions cérébrales significativement plus activées par la patiente, par comparaison au groupe témoin ($P < 0.01$, $k = 30$).

La comparaison inverse révèle, pour le groupe de sujets témoins, l'activation significativement plus importante d'un locus situé au niveau du gyrus occipital moyen, latéralisé au sein de l'hémisphère droit (figure 26, tableau 13).

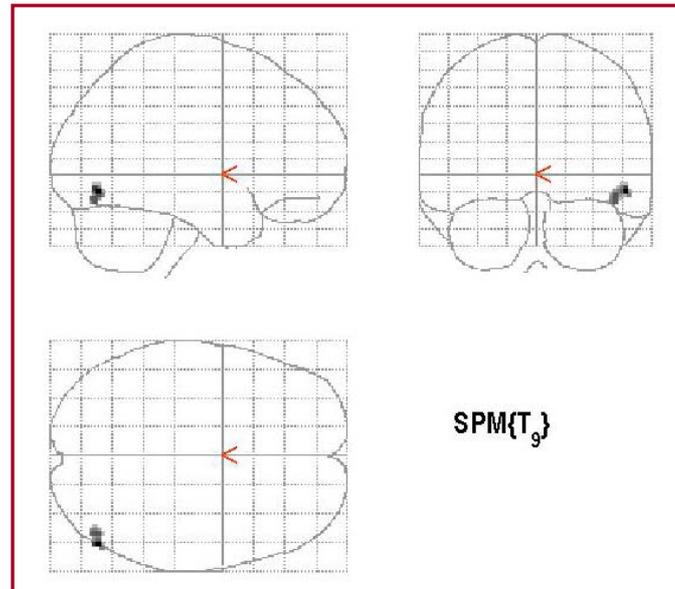


Figure 26. Carte d'activation statistique montrant les régions cérébrales significativement plus activées par le groupe témoin, par comparaison à la patiente ($P < 0.01$, $k = 30$).

Tableau 13. (a) Localisation des régions cérébrales significativement plus activées par la patiente, par comparaison au groupe témoin. (b) Localisation des régions cérébrales significativement plus activées par le groupe témoin, par comparaison à la patiente. ($n = 11$; $P < 0.01$).

Régions cérébrales	Taille de cluster	Score Z	Coordonnées (x, y, z)
<i>(a) Patiente vs Groupe témoin</i>			
Frontal inférieur latéral droit (BA 47)	54	4.00	54 28 -4
Temporal supérieur gauche (BA 22)	44	4.36	-36 -52 10
Cuneus gauche (BA 18)	42	3.91	-2 -86 18
Occipital supérieur et moyen gauche (BA 19)	64	3.85	-34 -82 28
Occipital moyen et inférieur gauche (BA 18, 19)	34	3.33	-48 -72 4
Cervelet gauche	47	4.02	-6 -50 -22
<i>(b) Groupe témoin vs Patiente</i>			
Occipital moyen (BA 19)	38	4.35	52 -72 -10

BA = aire de Brodmann

7.1.5 - Discussion

L'objectif de ce travail concerne l'étude d'une éventuelle réorganisation des bases neuro-fonctionnelles sous-tendant la récupération de souvenirs résiduels, sur la base d'une comparaison, statistique et qualitative, entre une patiente neurologique présentant un déficit de mémoire autobiographique et un groupe de sujets témoins.

L'évaluation neuropsychologique nous a permis de mettre en évidence, chez cette patiente, un déficit sélectif de la composante épisodique de mémoire autobiographique et ce, indépendamment de la période de vie. La nature développementale de la lésion hippocampique droite, nous amène à suggérer, (i) chez cette patiente, la formation d'une « quantité » réduite de souvenirs autobiographiques, (ii) plus généralement, l'importance de cette structure dans la formation des souvenirs autobiographiques.

Contrairement aux patients décrits par Vargha-Khadem et al. (1997), nous notons une préservation, chez notre patiente, des capacités de mémoire épisodique, telle que classiquement évaluée en laboratoire. Les stimuli utilisés dans ce contexte ne partagent cependant pas le même statut que des souvenirs autobiographiques, ni en termes de délai qui sépare la phase d'encodage et celle de rappel, ni quant à la richesse du contexte d'acquisition, encore moins en ce qui concerne le degré de signification personnelle (par exemple, Gilboa, 2004 ; cf. chapitre 3). Par ailleurs, l'atteinte hippocampique de notre patiente et celle des patients présentant une amnésie développementale diffère sur au moins trois plans : (i) en termes de latéralisation, l'atteinte hippocampique de notre patiente est unilatérale, (ii) en termes de circonstances d'apparition de la lésion, en effet, la lésion de Madame S, contrairement à celle des patients décrits dans la littérature, n'est pas liée à un traumatisme d'apparition brutale mais résulte d'un processus expansif évoluant lentement. (iii) De plus, la zone atteinte correspond à la partie antérieure de l'hippocampe, tandis que l'atrophie des patients amnésiques développementaux semble concerner toute sa longueur.

Certains auteurs ont mis en avant la nécessité de proposer des tâches que le patient est susceptible de pouvoir réaliser (par exemple, Price et Friston, 2002a ; cf. introduction de ce chapitre). Du fait de ses îlots préservés de mémoire autobiographique, et grâce à la simplification du protocole utilisé, notre patiente présentait un profil adéquat à ce type d'investigations. L'ensemble des analyses met en évidence deux types de différences qu'il nous semble pertinent de discuter. D'une part, l'observation qualitative montre, chez la

patiente, une absence d'activation du lobe temporal médian gauche et du carrefour temporo-pariéto-occipital droit. Par ailleurs, la comparaison statistique révèle, chez notre patiente, une activation plus importante du cortex frontal inféro-latéral droit (BA 47), et de loci postérieurs gauches localisés au sein du cortex occipital et temporal supérieur.

Contrairement au patient Jon (Maguire et al., 2001b), qui lors des tâches mnésiques de récupération semble activer de façon plus importante que les sujets témoins ses structures hippocampiques, et ce de façon bilatérale, le patron de réponses de notre patiente ne montre pas d'activation du LTM. Ces deux patients semblent toutefois difficilement comparables, précisément en ce qui concerne le type d'atteinte hippocampique (cf. supra). Dans le chapitre 4, l'analyse de groupe de nos sujets sains mettait en évidence l'activation du gyrus parahippocampique gauche, activation par ailleurs notée chez tous nos sujets à l'échelle individuelle. Dans cette étude, possiblement du fait d'un manque de sensibilité de la technique d'imagerie et du type d'analyse (approche SPM classique) utilisés, nous n'avons pas observé d'activation de l'hippocampe à proprement parler. Cependant, sur la base d'un certain nombre d'arguments (par exemple, Addis et al., 2004b ; Gilboa et al., 2004), nous avons suggéré la contribution du gyrus parahippocampique gauche dans le renforcement de la composante hippocampique de liage des traces mnésiques, nécessaire à l'évocation des souvenirs autobiographiques (cf. chapitre 4). Nous suggérons, avec prudence, que la nature développementale de la lésion hippocampique droite de Madame S puisse avoir des conséquences délétères sur le fonctionnement normal du LTM gauche, dans le contexte de la récupération de ses souvenirs autobiographiques résiduels. Cette suggestion serait susceptible d'expliquer l'absence d'activation du gyrus parahippocampique gauche. Qu'il s'agisse de la patiente ou de notre groupe de sujets témoins, nous ne pouvons toutefois exclure la possibilité d'une activité de l'hippocampe gauche proprement dit, laquelle, du fait d'une moindre sensibilité de la technique d'acquisition et / ou de l'approche statistique utilisée, est susceptible de ne pas avoir été détectée.

Les résultats issus de la comparaison statistique montrent, chez notre patiente, une activation significativement plus importante du cortex frontal inféro-latéral droit. Cette région correspond à la partie frontale de la jonction fronto-temporale. Lors de la récupération de souvenirs autobiographiques, cette région jouerait un rôle de médiateur entre les processus de récupération et les informations mnésiques stockées (par exemple, Markowitsch, 1995 ; cf. chapitres 2 et 4). L'activation de cette région est pourtant très peu rapportée dans les études de

neuroimagerie portant sur le sujet sain (cf. chapitre 3 et 4). Cependant, grâce à la mise en place d'analyses par régions d'intérêt centrées de façon bilatérale sur l'hippocampe, l'amygdale et le gyrus frontal inférieur latéral, Greenberg et al., (2005b) ont récemment confirmé, chez des sujets normaux, l'implication du cortex frontal inféro-latéral droit lors de la récupération de souvenirs autobiographiques (cf. chapitre 3). Des analyses de corrélations réalisées entre les trois structures étudiées ont de surcroît révélé la co-activation du gyrus inférieur droit et de l'hippocampe gauche. La seconde région significativement plus activée par la patiente, comparativement à notre groupe de sujets témoins correspond au cortex temporo-occipital postérieur gauche. Lors de la récupération de souvenirs autobiographiques, l'activation de cette région semble refléter, chez le sujet sain, l'accès aux sites de stockage des représentations sensori-perceptives (par exemple, Conway et al., 1999 ; cf. chapitres 1 et 4). Sur la base de l'ensemble de ces résultats, l'activation plus importante du cortex frontal inféro-latéral droit et du cortex temporo-occipital postérieur gauche pourrait refléter, chez notre patiente, un mécanisme de compensation mis en place pour palier l'éventuel dysfonctionnement du LTM gauche (cf. supra), lors de la récupération de ses souvenirs autobiographiques résiduels.

En conclusion, la présence d'îlots préservés de mémoire autobiographique, chez une patiente présentant une lésion cérébrale organique d'origine développementale, nous a permis de mettre en place et de mener à terme cette investigation en IRMf, laquelle inaugure nos perspectives de recherches en imagerie fonctionnelle avec des patients. Nos résultats nous permettent de montrer chez cette patiente le dysfonctionnement d'une structure clé, à savoir le lobe temporal médian, lors de l'évocation des souvenirs personnels passés. La récupération de ses souvenirs résiduels semble faire appel à la mise en œuvre plus importante d'autres régions, (cortex préfrontal inféro-latéral et cortex temporo-occipital, dont l'importance est connue sur la base de travaux antérieurs), plutôt qu'à une réorganisation *via* d'autres circuits neuraux. Enfin, les différences mises à jour entre notre patiente et le patient Jon, soulignent la nécessité d'une multiplication de ce type d'études, laquelle nous permettra peut-être de dégager des constantes, quant aux interactions entre profils de lésions, de déficits de mémoire et de patrons d'activations.

7.2 - Etude 2 : Troubles de la mémoire autobiographique d'étiologie non organique

7.2.1 - Introduction : l'amnésie psychogène

L'amnésie rétrograde isolée ou focale (*focal retrograde amnesia*, Kapur et al., 1989) correspond à un déficit marqué de la mémoire du passé, observé en l'absence de déficit mnésique antérograde, ou pour le moins de façon disproportionnée à ce dernier. Dans ce contexte, la composante de mémoire autobiographique peut être sélectivement touchée (par exemple, Manning, 2002 ; cf. chapitre 2). Si ce type de profil est décrit suite à des atteintes neurologiques, notamment des régions fronto-temporales (par exemple, Kroll et al., 1997), il est également observé sans qu'aucune lésion neurologique ne soit détectable (par exemple, Markowitsch, 1996 ; 1999). Dans ce cas, le déficit de mémoire s'explique le plus souvent par des facteurs d'origine psychologique, d'où le terme « amnésie psychogène » (Kopelman, 2002a ; DeRenzi, 2002). Les premiers rapports qui concernent cette forme particulière d'amnésie datent de la première moitié du 20^{ème} siècle (par exemple, Abeles et Schilder, 1935 ; Janet, 1904 ; cf. Zago et al., 2004).

Selon Kopelman (2002a), les formes purement psychologiques de la perte de mémoire peuvent être soit « globales », soit « spécifiques à la situation ». Les amnésies spécifiques à la situation concernent l'oubli d'un événement particulier, et s'observent dans le contexte de circonstances variées, telles que des délits, des abus sexuels, etc. Le déficit global de mémoire peut s'inaugurer, pour sa part, dans les états de « fugue amnésique ». Cet état se caractérise par une perte soudaine de la totalité des souvenirs autobiographiques ainsi que de l'identité personnelle. Les épisodes de fugue amnésique apparaissent habituellement à la suite d'un stress sévère (Kopelman, 2002a), de stress répétés, ou encore à la suite d'un événement traumatisant (Markowitsch, 2003), comme par exemple une charge supplémentaire et soudaine de responsabilités, une situation de deuil, des problèmes financiers (Kapur, 2002 ; Markowitsch, 2002). Une personnalité labile (Markowitsch, 1999), une humeur dépressive ou plus généralement des antécédents psychiatriques constitueraient également un facteur de prédisposition (Kopelman, 2002a). L'épisode de fugue s'étend sur une durée de quelques heures à quelques jours (Kopelman, 2002a). En revanche, l'amnésie rétrograde pour les souvenirs autobiographiques qui ne s'accompagne pas d'une perte d'identité semble susceptible de s'étendre sur plusieurs années (Danion, 2000 ; Kritchewsky et al., 2004). Quelques profils d'amnésie psychogène ont également été observés suite à des atteintes cérébrales mineures ; dans ce cas, (i) la gravité du déficit de mémoire est disproportionnée à la

sévérité de l'atteinte, le déficit apparaissant mieux expliqué par des facteurs d'ordre psychologique ; (ii) la notion de « gain », c'est-à-dire le bénéfice que peut retirer le patient de cet état amnésique, est souvent présente (Kapur, 1999). Quel que soit le facteur déclencheur, Kopelman (2002a ; 2002b) souligne la nécessité de renseigner le contexte psychologique et social dans lequel s'inscrit l'occurrence du déficit de mémoire. Sur le plan cognitif, si la caractéristique distinctive de l'amnésie psychogène correspond bien à l'atteinte de la mémoire personnelle, elle s'accompagne parfois d'un déficit pour la mémoire passée des événements publics (Kritchevsky et al., 2004). Plus rarement, des déficits de mémoire antérograde sont observés (par exemple, patient AMN, Markowitsch et al., 1998), en revanche, la mémoire procédurale, ou plus généralement les aspects implicites de la mémoire ne semblent pas touchés (Kopelman, 2002). Il convient aussi de préciser que des îlots préservés de mémoire peuvent être récupérés au sein des périodes couvertes par l'amnésie (Danion, 2000). Enfin l'éventuelle récupération, brutale ou progressive, des souvenirs autobiographiques passés serait le plus souvent facilitée par la rencontre inopinée d'indices environnementaux, l'indiciage délibéré des souvenirs s'avérant pour sa part peu efficace (Kopelman, 2002a).

L'étude de l'amnésie psychogène semble depuis quelques années faire l'objet d'un regain d'intérêt, en partie grâce à l'avènement des techniques de neuroimagerie fonctionnelle. En effet, l'utilisation de ces techniques chez des patients présentant une amnésie d'étiologie non organique, a permis d'objectiver la présence de dysfonctionnements cérébraux fonctionnels associés au déficit de mémoire (cf. infra).

Dès 1996, sur la base des similarités observées en termes de profil neuropsychologique (atteinte sélective de la composante rétrograde autobiographique), Markowitsch postule l'existence de mécanismes pathologiques communs à l'amnésie organique et psychogène. Selon cet auteur, dans les deux cas, le déficit de mémoire autobiographique résulterait d'un trouble de la récupération. Dans l'amnésie organique, l'atteinte des régions fronto-temporales empêcherait l'accès aux réseaux néocorticaux postérieurs, nécessaires à la récupération des souvenirs autobiographiques (par exemple, Markowitsch, 1995 ; cf. chapitre 2). Dans le contexte de l'amnésie psychogène, une libération anormale et / ou un déséquilibre des hormones de stress (en particulier les glucocorticoïdes) au sein des tissus cérébraux engendreraient un déséquilibre plus général de la neurotransmission, susceptibles de « bloquer » le traitement normal des souvenirs autobiographiques (Markowitsch, 1998). Ce « syndrome de blocage mnésique », comme propose de l'appeler Markowitsch (par exemple, 1999), toucherait plus particulièrement les aspects rétrogrades de la mémoire

autobiographique, dont les caractéristiques la rendent plus vulnérable, et se développerait sur la base de situations stressantes et traumatiques, uniques ou répétées, possiblement liées à des conditions traumatiques vécues durant l'enfance (Markowitsch, 2003). L'auteur interprète ce phénomène comme un syndrome de déconnexion entre les structures qui initient la récupération et les sites de stockages des représentations mnésiques (Markowitsch, 2003).

Le modèle explicatif proposé par Kopelman (2000) tient compte, pour sa part, de l'interaction entre les facteurs psychosociaux et les systèmes cérébraux qui sous-tendent les différents processus mnésiques. Ce modèle a l'avantage de rendre compte des différents types de déficits de mémoire rencontrés dans le contexte de l'amnésie psychogène. Ainsi, une situation stressante aurait parfois une influence directe sur le système diencephalique / temporal médian, à l'origine d'un déficit de mémoire antérograde, tandis que dans d'autres cas, le stress affecterait préférentiellement le système frontal de contrôle, inhibant de fait la récupération de souvenirs autobiographiques (Kopelman, 2002). Cette inhibition serait susceptible d'être exacerbée par des facteurs internes au patient (par exemple, une dépression sévère), ou encore par des facteurs environnementaux passés (notamment, une amnésie organique transitoire). À l'extrême, dans le cas d'un stress intense, l'inhibition entraînerait une perte de l'identité personnelle (Kopelman, 2002).

Les hypothèses formulées, quant à l'existence de répercussions sur le fonctionnement cérébral, engendrées par un stress purement psychologique et de mécanismes pathologiques communs à l'amnésie organique et psychogène, soulignent l'importance des investigations en neuroimagerie fonctionnelle dans le contexte des pathologies de la mémoire non organiques. L'étude de l'amnésie psychogène nécessite l'intervention de compétences multidisciplinaires. En corollaire, elle est susceptible de tenir un rôle fédérateur dans la mise en place d'interactions qui ne peuvent que s'avérer fructueuses entre, notamment, psychiatres et neuropsychologues.

Les études publiées sont à ce jour peu nombreuses. En effet, nous ne recensons que quatre études de neuroimagerie fonctionnelle, réalisées en TEP, avec des patients présentant une amnésie psychogène (Costello et al., 1998 ; Markowitsch et al., 1997a ; 1997b ; Yasuno et al., 2000). Toutes ces études mettent en exergue, chez ces patients, la présence de dysfonctionnements fonctionnels lors de la récupération d'informations en mémoire. Cependant, ces études ne sont pas toutes pertinentes du point de vue du matériel utilisé. Dans une première étude, Markowitsch et al. (1997a) ont proposé à leur patient BT un protocole

utilisant des stimuli de laboratoire. Par conséquent, les résultats ne peuvent qu'être interprétés à la lumière de ceux obtenus chez des sujets sains avec ce type de protocole. Yasuno et al. (2000) ont pour leur part utilisé une tâche expérimentale d'identification de visages célèbres, autrement dit qui implique la récupération d'une information de nature sémantique, plutôt qu'autobiographique.

Les tâches de récupération proposées dans le cadre des études de neuroimagerie conduites par Costello et al. (1998) et Markowitsch et al. (1997b) incluent en revanche un matériel à contenu autobiographique.

L'étude de Markowitsch et al. (1997b) porte sur le patient NN, un homme âgé de 37 ans. Le déficit de mémoire autobiographique semble s'être inauguré dans le contexte d'une fugue, durant laquelle NN a parcouru quelques centaines de kilomètres à bicyclette. Alors hospitalisé, il est identifié quelques jours plus tard par les membres de sa famille. NN n'a ni antécédents psychiatriques, ni neurologiques. En revanche, son histoire personnelle révèle une enfance difficile (par exemple, sa mère l'a habillé en fille durant les deux premières années de sa vie), ainsi que des problèmes financiers au moment de la fugue. L'évaluation neuropsychologique montre un déficit sélectif de mémoire rétrograde, pour les événements autobiographiques et pour la sémantique personnelle, s'étendant sur la vie entière du patient. NN ne peut rappeler *aucun événement* de son passé personnel. Les investigations en TEP ont été réalisées huit mois après le début de la fugue. Le protocole expérimental comporte une condition de repos et deux conditions expérimentales. Ces deux dernières correspondent à la présentation de phrases à contenu autobiographique. Dans un cas, les informations autobiographiques datent d'avant la fugue (condition « pré-fugue »), dans l'autre, les informations autobiographiques ont été recueillies après la fugue (condition « après-fugue »), et peuvent être normalement récupérées par NN. Le patient doit imaginer le plus précisément possible ce qui est arrivé durant l'épisode décrit. Les patrons d'activations de NN ont été comparés, qualitativement, à ceux d'un groupe de sept sujets sains, pour lesquels la condition « pré-fugue » est remplacée par une condition que les auteurs appellent « impersonnelle » (les sujets doivent imaginer une situation à partir de la phrase présentée). Lors de l'évocation des souvenirs autobiographiques, les sujets sains activent de façon étendue les jonctions fronto-temporales ainsi que le cortex frontal médian. En revanche, le patron de réponses du patient NN, quelle que soit la condition (« pré-fugue » ou « après-fugue »), montre des activations plus restreintes et circonscrites au niveau de la jonction fronto-temporale gauche et du cortex préfrontal médian. La comparaison directe entre les conditions « pré-fugue » et « après-

fugue » ne montre pas de différences statistiquement significatives. D'après les auteurs, la latéralisation gauche du pattern de réponses cérébrales de NN refléterait un dysfonctionnement de la jonction fronto-temporale droite, normalement nécessaire à la récupération des souvenirs autobiographiques (Markowitsch, 1995 ; cf. chapitre 2). Sur la base de l'activation de la jonction fronto-temporale gauche de NN, les auteurs concluent que NN traite et / ou récupère ses souvenirs de façon neutre, comme s'il s'agissait d'informations factuelles et non pertinentes. Markowitsch et al. (1997b) ne discutent pas cependant de l'activation du cortex préfrontal médian, présente chez NN. Le rôle mieux connu aujourd'hui de cette région dans le contexte de la mémoire autobiographique (par exemple, Gilboa, 2004 ; cf. chapitres 4, 5 et 6) amènerait probablement les auteurs à nuancer quelque peu leurs conclusions.

L'étude en TEP réalisée par Costello et al. (1998) porte sur le patient PN, un homme de 40 ans, pour qui le déficit de mémoire semble s'être inauguré suite à une hémorragie spontanée localisée au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral gauche. L'évaluation neuropsychologique montre une amnésie rétrograde pour la mémoire personnelle et non personnelle, qui couvre les 19 années précédant l'accident. Tout comme le patient NN, PN est incapable de rappeler ne serait-ce qu'un seul événement personnel survenu durant cette période. La mémoire antérograde apparaît relativement épargnée. PN n'a pas d'antécédents psychiatriques, mais il semblerait qu'il ait vécu des situations particulièrement stressantes durant la période couverte par l'amnésie. Dans la mesure où le déficit de mémoire apparaît largement disproportionné au niveau de sévérité de l'hémorragie préfrontale, les auteurs privilégient l'hypothèse du facteur « psychologique » pour expliquer la survenue de l'état d'amnésie. L'expérience en TEP inclut trois conditions, qui correspondent à la présentation de trois catégories de photographies d'événements familiaux : (i) PN est présent sur les photos qui datent d'avant ou après la période d'amnésie ; (ii) PN est présent sur les photos qui datent de la période d'amnésie ; (iii) PN n'est pas présent sur les photos. A partir de la présentation des photos, PN doit évoquer l'événement correspondant. L'étude n'inclut pas de groupe de sujets témoins. Les données obtenues montrent chez PN, lors de la présentation des photos datant de la période d'amnésie, par comparaison aux deux autres conditions, l'activation significativement plus importante du précunéus, ainsi que l'activation moins importante du cortex frontal inféro-latéral postérieur droit (BA 47) et du cortex préfrontal dorso-latéral gauche (BA 8, 9, soit proche de la lésion). Sur la base de l'activation du précunéus, les auteurs suggèrent qu'au moins certaines représentations stockées au sein du cortex postérieur, constitutives des événements présentés, ont été réactivées. Selon les auteurs, la moindre

activation de la région frontale inférieure droite reflèterait un défaut de mise en œuvre des processus d'indigage des traces mnésiques autobiographiques.

7.2.2 - Présentation du cas

La patiente (Madame P), droitrière, âgée de 38 ans, a pris l'initiative de contacter le Pr. L. Manning en mai 2004. En effet, cette patiente cherche depuis quelques années à élucider les « énigmes de son enfance », qui correspondent plus précisément à une période d'oubli autobiographique s'étendant jusqu'à l'âge de 16 ans. Son niveau d'éducation correspond à 12 années d'études (obtention du baccalauréat). Elle travaille en tant qu'hôtesse dans un aéroport. La patiente est mariée et a deux enfants. Elle ne rapporte pas d'antécédents psychiatriques. Madame P nous fait cependant part d'un certain nombre d'éléments suggérant un contexte familial particulièrement chaotique durant son adolescence : échecs scolaires ; consommation de drogue (cannabis) à l'origine de malaises d'ordre psychologique ; fugue de quelques jours avec son compagnon à l'âge de 16 / 17 ans ; alcoolisme du père.

7.2.3 - Evaluation neuropsychologique

Madame P a été évaluée le 6.09.2004. La patiente ne présentant pas de trouble du point de vue neurologique, nous avons surtout axé notre bilan sur l'évaluation de la mémoire.

Les capacités intellectuelles verbales ont été évaluées au moyen de la WAIS-R. Madame P a un QI verbal de 112. Les sous-tests vont du niveau moyen/faible (arithmétique) au niveau très supérieur (similitudes) ; les sous-tests de vocabulaire et de mémoire des chiffres se situant pour leur part, respectivement, dans l'intervalle moyen/fort et supérieur. Le raisonnement non verbal a été évalué avec le test de matrices progressives de Raven (1985). Elle obtient un score de 11/12 (90^{ème} centile, niveau supérieur). Ces résultats sont légèrement supérieurs au niveau culturel de Madame P.

L'évaluation des fonctions exécutives montre une performance variable. (i) Fluence verbale littérale en 1 min (moyenne des lettres M et P) = 15.5 mots, normal (seuil de normalité = 10). (ii) Tour de Londres : score = 9/12, normal (seuil de normalité = 8) ; indice de temps = 26, normal (seuil de normalité = 25). (iii) Estimations cognitives (Shallice et Evans, 1978) = 8, déficient (seuil de normalité = 3.6). (iv) Définition de proverbes = 1/3, déficient.

Les scores de la patiente aux épreuves de mémoire antérograde, verbales et visuelles, sont normaux. (i) Apprentissage verbal (*California Verbal Learning Test*) : liste A essai 1 = 9/16 ; liste A essai 5 = 16/16 ; rappel libre différé = 16/16. (ii) Rappel immédiat de la Figure de Rey = 29/36 (copie = 36/36).

La mémoire rétrograde non personnelle est également préservée.

a) Reconnaissance de visages célèbres = 19/20.

b) Test des événements célèbres (adapté de Thomas-Antérion et al., 1994 ; 1997, avec leur autorisation).

(i) Présentation verbale : 15 événements publics, très médiatisés et survenus de 1950 à 2000, sont présentés à l'écrit. La patiente doit d'abord dire librement ce que lui évoque la proposition écrite présentée (2 points par événement), puis reconnaître l'événement parmi d'autres (3 possibilités ; 1 point par réponse correcte), puis indiquer la décennie correspondante (1 point par réponse correcte). Madame P obtient les scores suivants : évocation = 27/30 ; reconnaissance = 15/15 ; datation = 11/15.

(ii) Présentation visuelle : 10 événements publics, très médiatisés et survenus de 1950 à 2000, sont présentés à partir de photographies. La patiente doit reconnaître l'événement présenté (1 point par réponse correcte) et indiquer la décennie correspondante (1 point par réponse correcte). Madame P obtient les scores suivants : reconnaissance = 9/10 ; datation = 7/10.

La mémoire rétrograde personnelle a été évaluée au moyen de deux épreuves :

a) Interview de mémoire autobiographique (AMI, *Autobiographical Memory Interview*, Kopelman et al., 1989). Le tableau ci-dessous montre les scores obtenus par la patiente (les scores correspondant au seuil de normalité sont indiqués entre parenthèses).

Tableau 14. Scores obtenus à l'AMI.

	Sémantique personnelle	Souvenirs autobiographiques
Enfance	9.5 / 21 (14-15 / 21)	5.5 / 9 (5 / 9)
Jeune adulte	20.5 / 21 (16 / 21)	9 / 9 (5-6 / 9)
Vie récente	20.5 / 21 (18 / 21)	9 / 9 (6 / 9)
Total	50,5 / 63	23.5 / 27

Les scores obtenus montrent un déficit pour la sémantique personnelle, ainsi qu'une performance dans les limites inférieures de la normalité pour les souvenirs autobiographiques, associés à la période d'enfance.

b) Test de Crovitz modifié (Hodges et Ward, 1989 ; Graham et Hodges, 1997). Le tableau ci-dessous montre les scores obtenus par la patiente, en fonction de la période de temps.

Tableau 15. Scores obtenus au test de Crovitz.

Périodes de vie	0 – 9 ans	10 – 19 ans	20 – 29 ans	30 – 44 ans	Total
Scores	12 / 100	60 / 100	68 / 100	90 / 100	230 / 400

La performance de Madame P est déficitaire pour la période 0-9 ans, et limite pour la période 10-19 ans.

En résumé, le profil de la patiente est marqué par la présence d'un déficit sélectif de mémoire autobiographique, qui inclut les souvenirs singuliers ainsi que la sémantique personnelle. Ce déficit concerne plus précisément l'enfance et le début de l'adolescence. Nous notons également une légère faiblesse des fonctions exécutives. En revanche, les capacités intellectuelles, la mémoire antérograde, ainsi que la mémoire rétrograde non personnelle apparaissent largement préservées.

7.2.4 - Expérience en IRMf

7.2.4.1 - Méthode

7.2.4.1.1 - Tâche de mémoire autobiographique

Lors de la passation du test de Crovitz, à l'issue de l'évocation de chaque souvenir, la patiente doit fournir deux mots, qui servent de support à l'évocation lors de l'examen d'IRMf.

Pour cette patiente, les modifications apportées au protocole expérimental concernent principalement la répartition des souvenirs en fonction de la période de vie. Nous disposons de 12 souvenirs au total pour la période « d'oubli ». Ces 12 souvenirs ont un score de 4 points sur l'échelle à 5 points utilisée pour le test de Crovitz : les 4

points sont accordés dans la mesure où le contexte spatio-temporel est précis. La patiente insiste cependant sur l'aspect « fragmentaire » de ces souvenirs, pour lesquels l'imagerie visuelle est toutefois très présente. Ces souvenirs sont de fait quelque peu moins détaillés que les souvenirs rappelés par Madame P après ses 16 ans, sélectionnés pour la session d'IRMf. Ces derniers ont tous un score de 5 points. L'ensemble des souvenirs autobiographiques (SA) utilisés pour l'expérience en IRMf se distribuent de la façon suivante : 0-15 ans = 12 SA ; 16-19 ans = 8 SA ; 20-29 ans = 13 SA ; 30-38 ans = 17 SA, soit 50 souvenirs au total. De fait, comme pour les sujets de notre première expérience (chapitre 4), la condition expérimentale comporte 10 séquences de 7 stimuli (5 paires de mots indices et 2 distracteurs). La patiente a pour consigne d'appuyer sur le bouton gauche de la souris d'ordinateur dès lors que le souvenir correspondant aux mots indices est remémoré. Elle doit appuyer sur le bouton droit dans le cas contraire, c'est-à-dire, lors de la présentation des distracteurs, ou si le souvenir ne peut être remémoré. Du fait de l'utilisation de la procédure auto-rythmée, la patiente doit obligatoirement fournir une réponse.

7.2.4.1.2 - Tâche de contrôle de décision sémantique

La tâche contrôle de décision sémantique est identique à celle utilisée dans le cadre de notre première expérience (chapitre 4). Elle comporte ainsi 8 séquences de 7 stimuli, suivant une proportion de 5 paires de mots sémantiquement liés pour 2 paires de mots dépourvus de lien sémantique. La patiente a pour consigne d'appuyer sur le bouton gauche de la souris d'ordinateur si les deux mots sont sémantiquement liés, ou sur le bouton droit dans le cas contraire. La patiente doit obligatoirement fournir une réponse.

7.2.4.1.3 - Entretien post-acquisition

Immédiatement après l'examen d'IRMf, chaque paire de mots indices est présentée à la patiente qui doit indiquer si elle a évoqué le souvenir correspondant, et le cas échéant, s'il s'agissait bien du souvenir d'origine. Comme dans les expériences précédentes, sont inclus dans les analyses statistiques les événements effectivement rappelés et correspondant aux souvenirs d'origine.

7.2.4.1.4 - Méthode d'acquisition des images

Les paramètres d'acquisition utilisés dans le cadre de la première expérience sont conservés (chapitre 4).

7.2.4.1.5 - Traitement des images

Les données fonctionnelles ont été prétraitées et analysées avec le logiciel de traitement SPM99.

7.2.4.1.6 - Prétraitements

Nous avons conservé les paramètres utilisés pour la première expérience (chapitre 4).

7.2.4.1.7 - Analyses statistiques

De façon similaire aux expériences précédentes, les réponses hémodynamiques sont estimées au moyen de la fonction de réponse hémodynamique canonique, mise à disposition dans SPM, pour la modélisation des réponses hémodynamiques. Sont pris en compte dans les analyses, les événements correspondant aux souvenirs d'origine effectivement rappelés par la patiente, ainsi que les réponses « oui » de la condition de contrôle.

Afin de mettre en évidence le patron « normal » d'activation de la patiente, associé à l'évocation des souvenirs autobiographiques, nous avons comparé les 38 souvenirs rappelés par la patiente après l'âge de 16 ans à la condition de contrôle. Pour plus de clarté, le seuil statistique est fixé à $P < 0.05$, corrigé pour les comparaisons multiples, et la taille de clusters à 30 voxels. Toutefois, nous abaissons ce seuil à $P < 0.001$ pour l'exploration du lobe temporal médian.

Nous avons construit un second modèle dans le but de comparer l'évocation des souvenirs datant de la période « d'oubli » à celle des souvenirs récupérés normalement. Pour ce faire, nous avons comparé les 12 SA datant d'avant 16 ans à 12 SA sélectionnés parmi les 38 SA datant d'après 16 ans (16-19 ans = 2 SA ; 20-29 ans = 5 SA ; 30-38 ans = 5 SA). Pour cette comparaison, nous fixons le seuil statistique est fixé $P < 0.01$, non corrigé pour les comparaisons multiples, et la taille des clusters à 30 voxels.

7.2.4.2 - Résultats

7.2.4.2.1 - Données comportementales

Le taux de réponses correctes est de 94.75% pour la condition de mémoire autobiographique incluant les SA datant d'après 16 ans. Le temps de réponse moyen correspondant est de 9.56 s ($\sigma = 1.5$ s). Le taux de réponses correctes est de 92% pour la condition de contrôle, le temps de réponse moyen correspondant s'élevant à 2.24 s ($\sigma = 0.65$ s). Enfin, les temps de réponse moyen associés aux 12 SA d'avant et d'après 16 ans équivalent respectivement à 9.59 s ($\sigma = 1.55$ s) et 9.66 s ($\sigma = 1.1$ s).

7.2.4.2.2 - Données IRMf

7.2.4.2.2.1 - Récupération des souvenirs autobiographiques

Le patron cérébral d'activations mis en évidence lors de l'évocation des souvenirs autobiographiques « normalement récupérés », par comparaison à la condition de contrôle, est similaire à celui de notre groupe de 10 sujets sains (cf. chapitre 4). Ce patron d'activations est bilatéral mais prédomine légèrement au sein de l'hémisphère gauche (figure 27). Il inclut principalement le cortex préfrontal médian et dorso-latéral gauche, la région cingulaire postérieure, le précunéus ainsi que les carrefours temporo-pariéto-occipitaux. Nous notons également l'activation du cortex frontal inféro-latéral droit, du pôle temporal gauche, et bilatéralement, du cortex temporal et du cervelet (tableau 16). L'activation du gyrus parahippocampique gauche est observée au seuil de $P < 0.001$, non corrigé pour les comparaisons multiples (tableau 16).

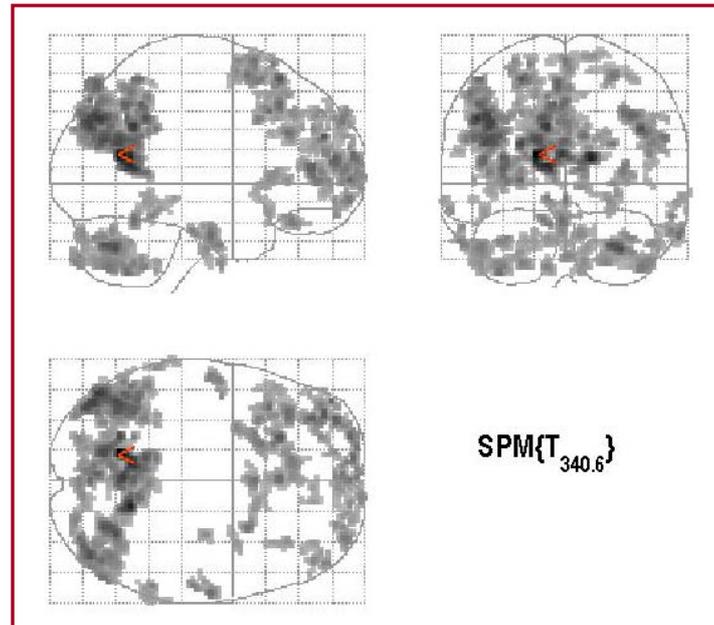


Figure 27. Carte d'activation statistique montrant les activations cérébrales associées à la récupération des souvenirs autobiographiques ($P < 0.05$, corrigé ; $k = 30$).

Tableau 16. Localisation des activations cérébrales associées à l'évocation des souvenirs autobiographiques, par comparaison à la condition de contrôle ($n = 1$; $P < 0.05$, corrigé ; * $P < 0.001$, non corrigé).

Régions cérébrales	Taille de cluster	Score Z	Coordonnées (x, y, z)
Cortex rétrosplénial, cingulaire postérieur, précunéus bilatéral (BA 30, 31, 7)	1486	13.09	-14 -62 16
Carrefour temporo-pariéto-occipital gauche (BA 39, 40, 19)	683	10.04	-48 -74 36
Carrefour temporo-pariéto-occipital droit (BA 39, 40, 19)	310	9.2	42 -78 30
Frontal dorso-latéral gauche (BA 9)	266	8.88	-36 50 26
Frontal dorso-latéral gauche (BA 9, 46)	130	8.18	-36 30 28
Frontal latéral supérieur gauche (BA 6, 8)	114	9.08	-24 26 58
Frontal latéral moyen gauche (BA 10)	187	8.8	-34 44 8
Frontal médian supérieur, cingulaire antérieur bilatéral (BA 8, 32)	226	8.31	-2 26 44
Frontal médian supérieur bilatéral (BA 9, 10)	192	7.78	-4 60 34

Frontal médian inférieur bilatéral (BA 10, 11)	53	7.75	0 64 -10
Frontal latéral supérieur et moyen droit (BA 9, 10)	119	7.69	32 62 8
Frontal inférieur latéral droit (BA 47)	33	6.70	34 30 2
Pariétal inférieur gauche (BA 40)	232	8.5	-46 -58 44
Temporal inférieur gauche (BA 20)	71	7.45	-56 -8 -34
Temporal supérieur postérieur gauche (BA 39, 22)	46	7.48	-54 -60 24
Pôle temporal gauche (BA 38)	44	6.56	-44 20 -16
Temporal moyen droit (BA 21)	55	7.47	58 -44 -18
Gyri parahippocampique et fusiforme gauches (BA 36, 37) *	117	6.66	-24 -36 -12
Cervelet droit	378	9.47	30 -64 -36
Cervelet gauche	399	8.13	-36 -58 -50

BA = aire de Brodmann

7.2.4.2.2.2 - Comparaison statistique entre l'évocation des souvenirs datant de la période « d'oubli » et ceux datant d'après 16 ans.

La récupération des souvenirs datant d'après 16 ans, par comparaison à la période « d'oubli », est associée à l'activation significativement plus importante du gyrus parahippocampique gauche, du cortex cingulaire antérieur gauche, d'un loci préfrontal dorso-latéral gauche, des gyri frontaux moyens droit et gauche, et du précunéus gauche (figure 28, tableau 17).

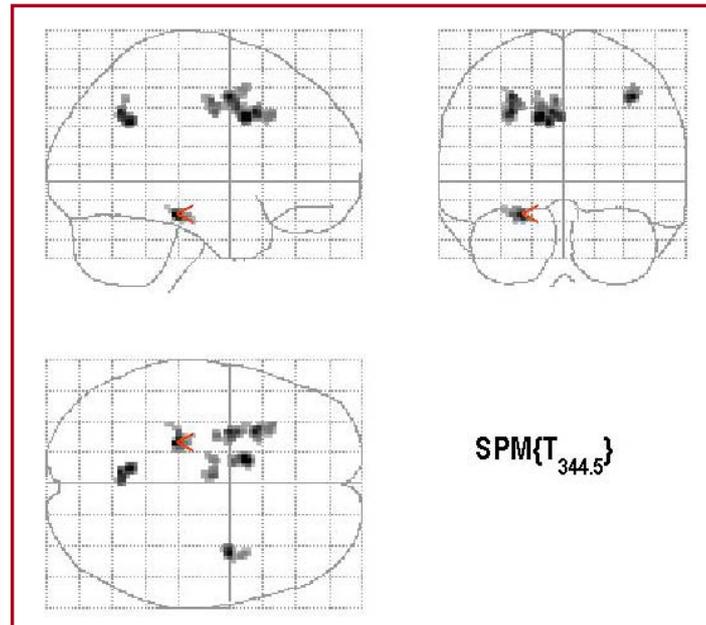


Figure 28. Carte d'activation statistique montrant les activations cérébrales associées à la récupération des souvenirs datant de la période d'après 16 ans, par comparaison à ceux datant de la période d'oubli ($P < 0.01$, $k = 30$).

Tableau 17. Localisation des activations cérébrales associées à l'évocation des souvenirs datant d'après 16 ans, par comparaison à ceux datant de la période d'oubli ($n = 1$; $P < 0.01$).

Régions cérébrales	Taille de cluster	Score Z	Coordonnées (x, y, z)
Gyrus parahippocampique gauche (BA 35, 36)	44	3.89	-22 -28 -18
Cingulaire antérieur gauche (BA 24)	71	3.75	-12 8 36
Cingulaire antérieur gauche (BA 24)	43	3.11	-4 -10 44
Frontal latéral moyen droit (BA 6)	41	3.69	38 0 46
Précunéus gauche (BA 7)	65	3.68	-8 -54 32
Frontal dorso-latéral gauche (BA 9)	63	3.58	-28 14 38
Frontal latéral moyen gauche (BA 6)	89	3.51	-28 0 46

BA = aire de Brodmann

La comparaison inverse montre, lors de la récupération des souvenirs datant de la période « d'oubli », l'activation de loci exclusivement situés au niveau des régions corticales postérieures (figure 29). Ces loci se distribuent bilatéralement au sein des régions temporales, pariétales et occipitales. Nous notons également l'activation d'un locus cingulaire postérieur. Le tableau 18 montre le détail des activations et les coordonnées de Talairach associées.

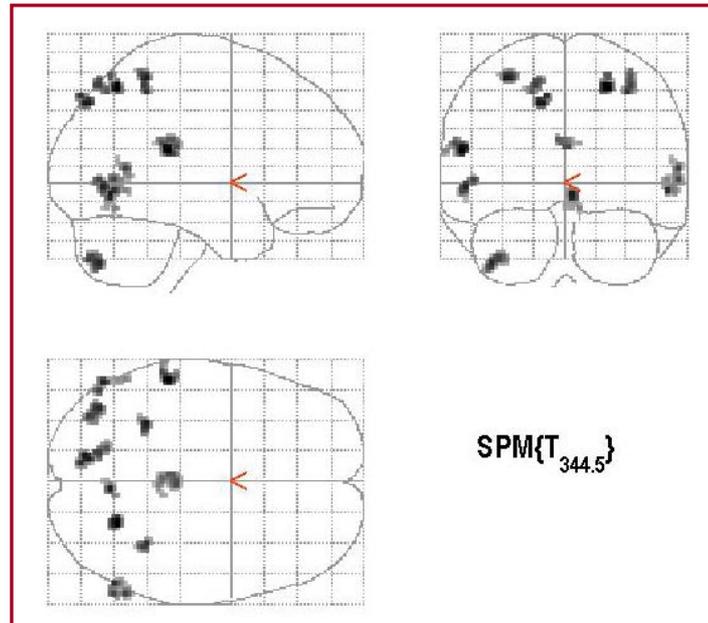


Figure 29. Carte d'activation statistique montrant les activations cérébrales associées à la récupération des souvenirs datant de la période d'oubli, par comparaison à ceux datant d'après 16 ans ($P < 0.01$, $k = 30$).

Tableau 18. Localisation des activations cérébrales associées à l'évocation des souvenirs datant de la période d'oubli, par comparaison à ceux datant d'après 16 ans (n = 1 ; P < 0.01).

Régions cérébrales	Taille de cluster	Score Z	Coordonnées (x, y, z)
Temporal supérieur et insula gauche (BA 22, 13)	57	3.70	-56 -34 18
Temporal inférieur postérieur gauche (BA 19, 37)	49	3.34	-54 -70 -2
Précunéus gauche (BA 7)	42	3.42	-14 -80 44
Précunéus gauche (BA 7)	33	3.17	-16 -72 54
Pariétal supérieur gauche (BA 7)	36	3.41	-32 -46 58
Occipital inférieur droit (18)	34	3.41	4 -66 -6
Jonction temporo-occipitale droite (BA 21, 19)	70	3.30	56 -64 -4
Pariétal supérieur droit (BA 7)	42	3.59	24 -62 52
Pariétal supérieur droit (BA 7)	42	3.25	34 -46 50
Cortex rétrospécial, cingulaire postérieur bilatéral (BA 23)	58	3.08	2 -30 20
Cervelet gauche	64	3.33	-40 -72 -44

BA = aire de Brodmann

7.2.5 - Discussion

Cette investigation en IRMf visait la détection d'éventuels dysfonctionnements cérébraux, associés à l'évocation de souvenirs autobiographiques, chez une patiente présentant un déficit de mémoire autobiographique, observé en l'absence de lésion neurologique détectable.

La plainte de la patiente concerne l'oubli d'une partie de sa vie, qui retentit aujourd'hui sur sa vie personnelle. De façon cohérente à sa plainte, l'évaluation de sa mémoire rétrograde nous a permis d'objectiver un déficit sélectif de mémoire autobiographique, tant pour les souvenirs que pour la sémantique personnelle, s'étendant de son enfance jusqu'à ses 16 ans, c'est-à-dire le début de son adolescence. Les entretiens avec la patiente nous ont permis de

recueillir un certain nombre d'éléments montrant l'état de mal être psychologique dans lequel se trouvait Madame M durant son adolescence. Certaines observations suggèrent notamment l'occurrence de conflits parentaux sévères à cette période : alcoolisme de son père ; échec scolaire ; consommation de cannabis ; fugue avec son compagnon pour éviter un départ en vacances avec ses parents. La mise en évidence d'un contexte psychologique chaotique, ainsi que l'absence de lésion cérébrale connue, sont évocateurs d'une amnésie psychogène.

Seulement deux des quatre études de neuroimagerie publiées à ce jour, menées avec des patients présentant un profil d'amnésie psychogène, ont utilisé un matériel à contenu autobiographique (Costello et al., 1998 ; Markowitsch et al., 1997b). Le point commun entre ces deux études et le présent travail correspond à la comparaison entre la période couverte par l'amnésie et une période non amnésique, au sein de laquelle les souvenirs formés peuvent être normalement restitués. Nous notons cependant deux différences importantes entre les études de Costello et al. (1998) et Markowitsch et al. (1997b) et le présent travail. D'une part, contrairement à Madame P, les patients étudiés par ces auteurs ne présentaient pas d'îlots préservés de mémoire. Par ailleurs, dans les deux études passées, la période non amnésique s'étend sur tout au plus quelques mois, s'avérant de fait extrêmement courte au regard de la période amnésique. La période non amnésique de Madame P s'étend de ses 16 ans jusqu'au moment de l'investigation en IRMf, c'est-à-dire ses 38 ans. Ceci nous a permis de recueillir, au sein de la période non couverte par le déficit de mémoire, une quantité de souvenirs normalement récupérés comparable à celles obtenues chez les sujets de notre première expérience (cf. chapitre 4).

Ainsi, la comparaison entre l'évocation des souvenirs normalement récupérés et la condition de contrôle montre un patron d'activations cérébrales relativement similaire à celui mis en évidence chez des sujets sains dans le cadre de notre première expérience (cf. chapitre 4). En effet, il inclut principalement les régions préfrontales médiane et dorso-latérale gauche, les carrefours temporo-pariéto-occipitaux, la région cingulaire et le précunéus, ainsi que le gyrus parahippocampique gauche.

La comparaison statistique réalisée entre les périodes amnésique et non amnésique montre, lors de la récupération des quelques souvenirs issus de la période « d'oubli », l'activation significativement plus importante de loci corticaux postérieurs, ainsi qu'une moindre activation de loci frontaux principalement latéralisés au sein de l'hémisphère gauche, et du gyrus parahippocampique gauche. L'activation moins importante de ces deux dernières régions pourrait être expliquée sur la base du modèle de Kopelman (2000), décrit dans

l'introduction. En effet, selon cet auteur, une situation stressante serait susceptible d'affecter le système frontal de contrôle, ceci inhibant de façon secondaire la récupération des souvenirs autobiographiques. En accord avec cette idée, Anderson et Green (2001 ; voir aussi Anderson et al., 2004 ; Levy et Anderson, 2002) ont suggéré, dans le contexte des amnésies psychogènes, la mise en œuvre possible de mécanismes exécutifs (c'est-à-dire frontaux) visant à empêcher la remémoration consciente de souvenirs « gênants ». Selon ces auteurs, l'utilisation répétée de cette stratégie inhiberait de surcroît le rappel subséquent des souvenirs en question. Ainsi, la moindre activation des régions frontales, mise en évidence chez Madame P lors de la récupération de ses îlots préservés, pourrait refléter la mise en jeu de mécanismes frontaux inhibitoires, lesquels seraient en outre susceptibles d'opérer sur d'autres structures nécessaires à la remémoration des souvenirs autobiographiques (Kopelman, 2000). Cette interprétation est également consistante, dans une certaine mesure, avec l'hypothèse de déconnexion proposée par Markowitsch (1999 ; 2003), entre les structures qui initient et contrôlent le processus de récupération et les sites de stockage des représentations mnésiques autobiographiques.

Nous notons également, chez Madame P, l'activation moins importante du gyrus parahippocampique gauche. Lors de la récupération des souvenirs autobiographiques, cette région pourrait tenir le rôle de renforçateur de la composante hippocampique d'indexage des traces mnésiques, nécessaire à l'évocation des souvenirs autobiographiques (cf. chapitre 4 et première partie de ce chapitre). Ainsi, nous suggérons que le mécanisme inhibiteur préfrontal ait pu à son tour inhiber, au moins en partie, la mise en jeu du processus de liage des traces mnésiques, empêchant de fait la reconstruction des souvenirs autobiographiques d'adolescence de Madame P dans leur totalité. Madame P insiste en effet sur l'aspect fragmentaire des quelques souvenirs récupérés au sein de la période « d'oubli », mais pour lesquels l'imagerie visuelle est présente (cf. méthodologie). Lors de l'évocation des îlots préservés, nous notons l'activation plus importante de loci distribués bilatéralement et de façon relativement postérieure, au sein du cortex temporal, pariétal, occipital et cingulaire. Dans le contexte de la remémoration des souvenirs autobiographiques, nous avons interprété l'activation de ces régions comme reflétant l'accès aux sites de stockage des représentations mnésiques passées, sous-tendant notamment l'imagerie visuelle associée à l'évocation (cf. chapitres 4 et 5). De fait, nous suggérons (avec prudence), que l'activation plus marquée des régions postérieures puisse correspondre à la mise en jeu d'un mécanisme de compensation, en réponse au « manque » d'activité frontale et temporo-médiane, lors de la récupération des îlots préservés de mémoire.

En accord avec la littérature passée, les résultats obtenus dans le cadre de la présente étude nous permettent d'objectiver la présence de dysfonctionnements cérébraux associés à un déficit de mémoire autobiographique, observé en l'absence de lésion neurologique connue. Le fait que ces anomalies fonctionnelles touchent des régions qui, en cas de lésion, sont susceptibles d'engendrer des déficits cognitifs similaires, renforce l'idée de mécanismes communs impliqués dans les amnésies organiques et psychogènes, et souligne l'importance de l'étude neuropsychologique de ce type d'oubli. Enfin, ces résultats fournissent des arguments en faveur du modèle de Kopelman (2000), quant aux interactions entre les facteurs psychosociaux et les structures cérébrales sous-tendant les processus de mémoire.

CONCLUSIONS

L'évocation des souvenirs personnels passés, qui s'accompagne de cet état de conscience particulier qu'est la conscience auto-néotique, offre aux individus la possibilité d'un voyage mental à travers le temps. La mémoire autobiographique constitue le pilier de notre identité personnelle. Les recherches en neuroimagerie cérébrale portant sur cette forme de mémoire ont introduit l'utilisation de stimuli plus écologiques et sont de fait à l'origine d'une véritable innovation. Elles demeurent toutefois fort peu nombreuses à ce jour et ne s'intéressent en outre, pour la plupart, qu'à la composante temporelle passée du voyage mental dans le temps. Les travaux présentés dans ce travail de thèse, en s'inscrivant dans des cadres conceptuels précis, ont pour objectif de contribuer à une meilleure compréhension des bases cérébrales et neurofonctionnelles qui sous-tendent cette capacité proprement humaine du « voyage mental dans le temps ».

Les résultats obtenus dans le cadre de notre première expérience montrent, en accord avec la littérature passée, l'implication d'un réseau de régions cérébrales largement distribué et prédominant au sein de l'hémisphère gauche. En cohérence avec nos prédictions et avec le modèle de Conway et Pleydell-Pearce (2000), les analyses par régions d'intérêts nous ont permis de révéler l'activation plus précoce du cortex préfrontal dorso-latéral, par comparaison aux structures néocorticales postérieures. Ces résultats semblent ainsi confirmer l'importance de cette région dans le processus génératif de récupération. Enfin, l'utilisation d'une procédure auto-rythmée comporte un double intérêt. D'un point de vue méthodologique, cette procédure tient compte de la variabilité inhérente à la récupération des souvenirs. D'un point de vue théorique, elle contribue à résoudre la controverse actuelle concernant la fenêtre temporelle nécessaire à l'évocation des souvenirs autobiographiques.

Les données issues de notre seconde expérience mettent en évidence trois principaux résultats. D'une part, l'évocation de souvenirs passés et de projets implique l'activation de réseaux cérébraux extrêmement similaires. La comparaison réalisée directement entre les deux conditions expérimentales montre en outre une absence de différences significatives entre ces deux patrons d'activations. Ces résultats semblent ainsi corroborer l'hypothèse de Tulving (2001, 2002), à savoir que nos expériences personnelles passées constituent les bases indispensables à la construction de nos projets. Par ailleurs, les analyses par régions d'intérêt réalisées au sein de l'hippocampe montrent l'activation de cette structure lors de la remémoration de souvenirs passés *et* de l'évocation d'événements futurs. Ce résultat nous permet d'étendre le rôle connu de l'hippocampe, d'indexage des traces mnésiques nécessaires

à la récupération des souvenirs passés, à la construction d'une représentation unifiée d'un événement futur singulier. Enfin, les analyses par régions d'intérêt réalisées au sein du cortex préfrontal antéro-médian mettent en exergue une amplitude plus importante des réponses hémodynamiques estimées dans cette région associée à l'évocation de souvenirs passés. Ce résultat est susceptible de refléter l'implication personnelle plus importante du sujet lors de la remémoration de souvenirs, par comparaison aux projets, qui eux n'ont pas encore imprimé les caractéristiques de l'expérience vécue. Plus généralement, cette donnée confirme l'importance du cortex préfrontal médian dans les situations impliquant le « soi ».

S'inscrivant pour sa part dans la continuité de la seconde expérience, notre troisième étude en IRMf met en évidence deux principaux résultats. La comparaison directe réalisée entre les conditions « projets réels » et « projets fictifs » montre l'activation significativement plus importante de l'hippocampe gauche, lors de l'évocation de projets réels. Ce résultat confirme par conséquent notre hypothèse de départ, quant à l'implication du processus hippocampique d'indexage des traces mnésiques passées dans l'évocation de possibles événements futurs, susceptibles de s'inscrire dans la vie du sujet, dans la continuité de ses expériences passées. La comparaison directe réalisée entre nos deux conditions expérimentales révèle également l'activation plus importante des régions préfrontale antéro-médiane et cingulaire postérieure, associée à l'évocation des projets réels. Sur la base de nos précédents résultats (expériences 1 et 2) et de la littérature antérieure, nous confirmons l'importance de ces régions dans le traitement de stimuli référant à soi, et suggérons le caractère « modifiable » de leur activité en fonction de l'implication personnelle et de la cohérence interne du sujet. Selon certains auteurs, le cortex préfrontal médian serait susceptible de sous-tendre la représentation et l'évaluation des stimuli référant à soi, tandis que le cortex cingulaire postérieur intégrerait ces stimuli au sein de l'autobiographie de la personne. Dans ce cas, nous pourrions faire l'hypothèse d'une activation plus précoce du cortex frontal médian, par comparaison à la région cingulaire postérieure. Vérifier cette hypothèse, au moyen d'analyses statistiques complémentaires permettant de mesurer la latence des réponses hémodynamiques estimées dans ces deux régions, constitue une de nos perspectives futures.

Le dernier volet de ce travail de thèse, qui concerne l'étude, en IRMf, des souvenirs autobiographiques « résiduels » chez des patients présentant des déficits sélectifs de mémoire autobiographique, inaugure nos perspectives de recherche en neuroimagerie fonctionnelle

avec des patients. Ce volet d'étude intègre à ce jour deux patientes, pour lesquelles le déficit de mémoire résulte de profils étiologiques distincts.

La comparaison du patron de réponses de notre patiente neurologique avec celui du groupe de sujet sain met en évidence deux principaux résultats. Les données obtenues montrent d'une part l'absence d'activation, chez la patiente, du lobe temporal médian : la lésion de la patiente, d'origine développementale, semble de fait empêcher le fonctionnement normal de cette structure lors de la récupération de ses souvenirs personnels passés. Par ailleurs, nous notons l'activation plus importante, chez notre patiente, de régions cérébrales dont l'importance est connue dans le contexte de l'évocation des souvenirs. Ainsi, l'activation plus importante de ces régions, cortex préfrontal inféro-latéral et temporo-occipital, est susceptible de correspondre à un mécanisme de compensation, nécessaire à la récupération de ses îlots préservés de mémoire.

Le second profil étudié est celui d'une amnésie « psychogène », pour lequel la neuroimagerie est particulièrement indiquée. La comparaison entre les souvenirs préservés et ceux datant de la période d'oubli nous a permis, en effet, d'objectiver la présence de dysfonctionnements cérébraux, que nous observons en l'absence de lésion neurologique connue. Les résultats montrent une activité plus importante de loci temporo-pariéto-occipitaux associée à la période d'oubli, tandis qu'une activation plus marquée du lobe temporal médian gauche est notée en ce qui concerne les souvenirs normalement récupérés. L'hypothèse avancée est celle d'une possible compensation du « manque » d'activation du lobe temporal médian gauche, par l'activation plus importante des régions postérieures. Ces résultats confirment, plus généralement, l'idée de mécanismes communs impliqués dans les amnésies organiques et psychogènes.

Les conclusions générales de ce travail de thèse sont multiples. Les analyses réalisées dans le contexte de notre première expérience en IRMf revêtent un caractère novateur, en ce qu'elles contribuent à l'étude des relations entre les différentes régions cérébrales, qui sous-tendent des étapes *temporelles* distinctes de la remémoration des souvenirs. Les données obtenues permettent de confirmer des hypothèses formulées dans le contexte du modèle de Conway et Pleydell-Pearce (2000), qui correspond à un modèle de mémoire autobiographique des plus influents actuellement. Les résultats issus de notre seconde expérience en IRMf sont pour leur part d'un apport considérable pour la théorie de Tulving (2001, 2002), dans la mesure où nos données confirment, en termes de corrélats neurofonctionnels, l'existence d'un système neurocognitif unique, qui permet non seulement la remémoration des souvenirs

passés, mais aussi, sur cette base, la projection dans l'avenir. Notre troisième expérience en IRMf lance les prémisses de l'étude des structures cérébrales sous-tendant l'implication de soi, indépendamment de la mémoire autobiographique. Enfin, notre dernier volet d'étude, qui sera poursuivi par-delà le cadre de cette thèse, confirme le potentiel d'un domaine de recherche relativement limité à ce jour : l'étude de patients présentant des déficits sélectifs de mémoire autobiographique au moyen des techniques dites « d'activation ».

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abelers, M., & Schilder, P. (1935). Psychogenic loss of personal identity. Amnesia. *Archives of Neurology and Psychiatry*, *34*, 587-604.
- Addis, D.R., McIntosh, A.R., Moscovitch, M., Crawley, A.P., & McAndrews, M.P. (2004b). Characterizing spatial and temporal features of autobiographical memory retrieval networks: a partial least squares approach. *NeuroImage*, *23*, 1460-1471.
- Addis, D.R., Moscovitch, M., Crawley, A.P., & McAndrews, M.P. (2004a). Recollective qualities modulate hippocampal activation during autobiographical memory retrieval. *Hippocampus*, *14*, 752-762.
- Aggleton, J.P., & Brown, M.W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioural Brain Sciences*, *22*, 425-444.
- Aggleton, J.P., & Saunders, R.C. (1997). The relationships between temporal lobe and diencephalic structures implicated in anterograde amnesia. *Memory*, *5*, 49-71.
- Aguirre, G.K., & D'Esposito, M. (1999). Experimental design for brain fMRI. In C.T.W. Moonen, & P.A. Bandettini (Eds.), *Functional MRI* (pp. 369-380). Berlin: Springer Verlag.
- Aguirre, G.K., Zarahn, E., & D'Esposito, M. (1998). The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage*, *8*, 360-369.
- Alvarez, P., & Squire, L.R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*, 7041-7045.
- Amaral, D.G. (1999). What is where in the medial temporal lobe? *Hippocampus*, *9*, 1-6.
- Anderson, M.C., & Green, C. (2001). Suppressing unwanted memories by executive control. *Nature*, *410*, 366-369.
- Anderson, M.C., Ochsner, K.N., Kuhl, B., Cooper, J., Robertson, E., Gabrieli, S.W., Glover, G.H., & Gabrieli, J.D. (2004). Neural systems underlying the suppression of unwanted memories. *Science*, *303*, 232-235.
- Annett, J. (1996). On knowing how to do things: a theory of motor imagery. *Cognitive Brain Research*, *3*, 65-69.

- Atance, C.M., & O'Neill, D.K. (2001). Episodic future thinking. *Trends in Cognitive Sciences*, 5, 533-539.
- Aupee, A.M., Desgranges, B., Eustache, F., Lalevee, C., de la Sayette, V., Viader, F., & Baron, J.C. (2001). Voxel-based mapping of brain hypometabolism in permanent amnesia with PET. *Neuroimage*, 13, 1164-1173.
- Bachevalier, J., & Vargha-Khadem, F. (2005). The primate hippocampus: ontogeny, early insult and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 168-174.
- Baddeley, A.D. (1996). La mémoire de travail: interface entre mémoire et cognition. In D.L. Schacter, & E. Tulving (Eds.), *Systèmes de mémoire chez l'animal et chez l'homme* (pp. 343-359). Marseille: Solal.
- Baddeley, A.D., & Wilson, B. (1986). Amnesia, autobiographical memory and confabulation. In D.C. Rubin (Ed.), *Autobiographical Memory* (pp. 225-252). Cambridge: Cambridge University Press.
- Bandettini, P.A., & Cox, R.W. (2000). Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: theory and experiment. *Magnetic Resonance in Medicine*, 43, 540-548.
- 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, 135-144.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., & Lee, G.P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal of Neuroscience*, 19, 5473-5481.
- Benson, D.F., Djenderedjian, A., Miller, B.L., Pachana, N.A., Chang, L., Itti, L., & Mena, I. (1996). Neural basis of confabulation. *Neurology*, 46, 1239-1243.
- Berger, H. (1929). Über das elektrenkephalogramm des Menschen. *Archive für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 527-570.
- Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Bellgowan, P.S., Rao, S.M., & Cox, R.W. (1999). Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11, 80-95.

- Birn, R.M., Cox, R.W., & Bandettini, P.A. (2002). Detection versus estimation in event-related fMRI: choosing the optimal stimulus timing. *Neuroimage*, *15*, 252-264.
- Brewer, W. (1986). What is autobiographical memory? In D.C. Rubin (Ed.), *Autobiographical memory* (pp. 25-49). Cambridge: Cambridge University Press.
- Brewer, W. (1996). What is recollective memory ? In D.C. Rubin (Ed.), *Remembering our pas : Studies in autobiographical memory* (pp. 19-66). Cambridge: Cambridge University Press.
- Brown, R., & Kulik, J. (1977). Flashbulb memory. *Cognition*, *5*, 73-99.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., & Decety, J. (2000). A PET investigation of the attributions of intentions with a nonverbal task. *NeuroImage*, *11*, 157-166.
- Buccino, G., Binkofski, F., & Riggio, L. (2004). The mirror neuron system and action recognition. *Brain and Language*, *89*, 370-376.
- Burgess, N. (2002). The hippocampus, space, and viewpoints in episodic memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology A*, *55*, 1057-1080.
- Burgess, N., Maguire, E.A., & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, *35*, 625-641.
- Burgess, N., Maguire, E.A., Spiers, H., & O'Keefe, J. (2001). A temporoparietal and prefrontal network for retrieveing the spatial context of likelife events. *NeuroImage*, *14*, 439-453.
- Burgess, P.W., Scott, S.K., & Frith, C.D. (2003). The role of the rostral frontal cortex (area 10) in prospective memory: a lateral versus medial dissociation. *Neuropsychologia*, *41*, 906-918.
- Burgess, P.W., & Shallice, T. (1996). Confabulation and the control of recollection. *Memory*, *4*, 359-411.
- Burock, M.A., Buckner, R.L., Woldorff, M.G., Rosen, B.R., & Dale, A.M. (1998). Randomized event-related experimental designs allow for extremely rapid presentation rates using functional MRI. *NeuroReport*, *9*, 3735-3739.
- Cabeza, R., Locantore, J.K., & Anderson, N.D. (2003). Lateralization of prefrontal activity during episodic memory retrieval: evidence for the production-monitoring hypothesis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *15*, 249-259.

- Cabeza, R., Prince, S.E., Daselaar, S.M., Greenberg, D.L., Budde, M., Dolcos, F., LaBar, K.S., & 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*, 1583-1594.
- Calabrese, P., Markowitsch, H.J., Durwen, H.F., Widlitzek, H., Haupts, M., Holinka, B., & Gehlen, W. (1996). Right temporofrontal cortex as critical locus for the ecphory of old episodic memories. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *61*, 304-310.
- Calarge, C., Andreasen, N.C., & O'Leary, D.S. (2003). Visualizing how one brain understands another: a PET study of theory of mind. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 1954-1964.
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P.S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *Journal of Computational Neurology*, *287*, 422-445.
- Chetelat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Berkouk, K., Landeau, B., Lalevee, C., Le Doze, F., Dupuy, B., Hannequin, D., Baron, J.C., & Eustache, F. (2003). Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain*, *126*, 1955-1967.
- Cipolotti, L., Shallice, T., Chan, D., Fox, N., Scahill, R., Harrison, G., Stevens, J., & Rudge, P. (2001). Long-term retrograde amnesia...the crucial role of the hippocampus. *Neuropsychologia*, *39*, 151-172.
- Ciuciu, P., Poline, J.B., Marrelec, G., Idier, J., Pallier, C., & Benali, H. (2003). Unsupervised robust nonparametric estimation of the hemodynamic response function for any fMRI experiment. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *22*, 1235-1251.
- Clayton, N.S., Bussey, T.J., & Dickinson, A. (2003b). Can animals recall the past and plan for the future? *Nature Reviews Neuroscience*, *4*, 685-691.
- Clayton, N.S., Bussey, T.J., Emery, N.J., & Dickinson, A. (2003a). Prometheus to Proust: the case for behavioural criteria for 'mental time travel'. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*, 436-437.
- Clayton, N.S., & Dickinson, A. (1998). Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature*, *395*, 272-274.

- Clayton, N.S., & Dickinson, A. (1999a). Scrub jays (*Aphelocoma coerulescens*) remember the relative time of caching as well as the location and content of their caches. *Journal of Comparative Psychology*, *113*, 403-416.
- Clayton, N.S., & Dickinson, A. (1999b). Memory for the content of caches by scrub jays (*Aphelocoma coerulescens*). *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *25*, 82-91.
- Clayton, N.S., Griffiths, D.P., Emery, N.J., & Dickinson, A. (2001). Elements of episodic-like memory in animals. *Philosophical Transactions of Royal Society of London B: Biological Sciences*, *356*, 1483-1491.
- Conway, M.A. (1996). Autobiographical memories and autobiographical knowledge. In D.C. Rubin (Ed.), *Remembering our past: Studies in autobiographical memory* (pp. 67-93). Cambridge: Cambridge University Press.
- Conway, M.A. (2001a). Sensory-perceptual episodic memory and its context: autobiographical memory. *Philosophical Transactions of Royal Society of London B: Biological Sciences*, *356*, 1375-1384.
- Conway, M.A. (2001b). The neuroanatomy of autobiographical memory: a slow cortical potential study of autobiographical memory retrieval. *Journal of Memory and Language*, *45*, 493-524.
- Conway, M., & Fthenaki, A.K. (2000). Disruption and loss of autobiographical memory. In L.S. Cermak (Ed.), *Handbook of Neuropsychology: Memory* (pp. 257-288). Amsterdam: Elsevier.
- Conway, M.A., & Pleydell-Pearce, C.W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological Review*, *107*, 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*, 334-340.
- Conway, M.A., Turk, J., Miller, S., Logan, J., Nebes, R., Meltzer, C., & Becker, J. (1999). The neuroanatomical basis of autobiographical memory. *Memory*, *5*, 1-25.
- Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? *Nature Reviews Neuroscience*, *3*, 153-160.

- Costello, A., Fletcher, P.C., Dolan, R.J., Frith, C.D., & Shallice, T. (1998). The origins of forgetting in a case of isolated retrograde amnesia following a haemorrhage: evidence from functional imaging. *Neurocase*, 4, 437-446.
- Craik, F.I.M., Moroz, T.M., Moscovitch, M., Stuss, D.T., Winocur, G., Tulving, E., & Kapur, S. (1999). In the search of the self: a positron emission tomography study. *Psychological Science*, 10, 26-34.
- Crovitz, H., & Schiffman, H. (1974). Frequency of episodic memories as a function of their age. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 4, 517-518.
- Dale, A.M. (1999). Optimal experimental design for event-related fMRI. *Human Brain Mapping*, 8, 109-114.
- Dale, A.M., & Buckner, R.L. (1997). Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Human Brain Mapping*, 5, 329-340.
- Damasio, A.R. (1999). *The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness*. Harcourt Brace & Company.
- Danion, J.M. (2000). A cognitive approach to dissociative amnesia. *Revue Neurologique*, 156, 721-729.
- D'Argembeau, A., Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Del Fiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2005). Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *NeuroImage*, 25, 616-624.
- D'Argembau, A., & Van Der Linden, M. (2004). Phenomenal characteristics associated with projecting oneself back into the past and forward into the future: influence of valence and temporal distance. *Consciousness and Cognition*, 13, 844-858.
- Daselaar, S.M., Rombouts, S.A.R.B., Veltman, D.J., Raaijmakers, J.G.W., Lazeron, R.H.C. & Jonker, C. (2001). Parahippocampal activation during recognition of words: a self-paced event-related study. *NeuroImage*, 13, 1113-1120.
- Daselaar, S.M., Veltman, D.J., Rombouts, S.A., Raaijmakers, J.G., & Jonker C. (2003). Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain*, 126, 43-56.
- Davidson, R.J. (2003). Seven sins in the study of emotion: Correctives from affective neuroscience. *Brain and Cognition*, 52, 129-132.

- Delis, D., Kramer, J., Kaplan, E., & Ober, B. (1987). *California Verbal Learning Test CVLT*. New York: NY Psychological Corporation.
- Denkova, E., Botzung, A., & Manning, L. Neural correlates of remembering/knowing famous people: an event-related fMRI study. (soumis)
- Denkova, E., Botzung, A., Scheiber, C., & Manning, L. Implicit emotion during recollection of past events: a nonverbal fMRI study. (en révision)
- De Renzi, E. (2002). What does psychogen mean? *Cortex*, 38, 678-681.
- De Renzi, E., Liotti, M., & Nichelli, P. (1987). Semantic amnesia with preservation of autobiographic memory: a case report, *Cortex*, 23, 575-597.
- Desgranges, B., Baron, J.C., de la Sayette, V., Petit-Taboue, M.C., Benali, K., Landeau, B., Lechevalier, B., & Eustache, F. (1998). The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain*, 121, 611-631.
- Desgranges, B., Chetelat, G., & Eustache, F. (2004). Brain substrates of episodic memory disorders in Alzheimer's disease. *Revue Neurologique*, 160, S44-54.
- D'Esposito, M. (2000). Functional Neuroimaging of Cognition. *Seminars in Neurology*, 20, 487-498.
- D'Esposito, M., Zarahn, E., & Aguirre, G.K. (1999). Event-related functional MRI: implications for cognitive psychology. *Psychological Bulletin*, 125, 155-164.
- D'Esposito, M., Zarahn, E., Aguirre, G.K., Shin, R.K., Auerbach, P., & Detre, J.A. (1997). The effect of pacing of experimental stimuli on observed functional MRI activity. *Neuroimage*, 6, 113-121.
- Devlin, J.T., Russell, R.P., Davis, M.H., Price, C.J., Wilson, J., Moss, H.E., Matthews, P.M., & Tyler, L.K. (2000). Susceptibility-induced loss of signal: comparing PET and fMRI on a semantic task. *NeuroImage*, 11, 589-600.
- Dobbins, I.G., Foley, H., Schacter, D., & Wagner, A.D. (2002). Executive control during episodic retrieval: multiple prefrontal processes subserve source memory. *Neuron*, 35, 989-996.

- Dobigny-Roman, N., Dieudonne-Moinet, B., Tortrat, D., Verny, M., & Forette B. (1998). Ideomotor apraxia test: a new test of imitation of gestures for elderly people. *European Journal of Neurology*, *5*, 571-578.
- Donders, F.C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, *30*, 412-431.
- Dupont, S., Samson, Y., Van de Moortele, P.F., Samson, S., Poline, J.B., Adam, C., Lehericy, S., Le Bihan, D., & Baulac, M. (2001). Delayed verbal memory retrieval: a functional MRI study in epileptic patients with structural lesions of the left medial temporal lobe. *NeuroImage*, *14*, 995-1003.
- Dupont, S., Samson, Y., Van de Moortele, P.F., Samson, S., Poline, J.B., Hasboun, D., Le Bihan, D., & Baulac, M. (2002). Bilateral hemispheric alteration of memory processes in right medial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *73*, 478-485.
- Dupont, S., Van de Moortele, P.F., Samson, S., Hasboun, D., Poline, J.B., Adam, C., Lehericy, S., Le Bihan, D., Samson, Y., & Baulac, M. (2000). Episodic memory in left temporal lobe epilepsy: a functional MRI study. *Brain*, *123*, 1722-1732.
- Duzel, E., Picton, T.W., Cabeza, R., Yonelinas, A.P., Scheich, H., Heinze, H.J., & Tulving, E. (2001). Comparative electrophysiological and hemodynamic measures of neural activation during memory-retrieval. *Human Brain Mapping*, *13*, 104-123.
- Ehrsson, H.H., Geyer, S., & Naito, E. (2003). Imagery of voluntary movement of fingers, toes, and tongue activates corresponding body-part-specific motor representations. *Journal of Neurophysiology*, *90*, 3304-3316.
- Eldridge, L.L., Knowlton, B.J., Furmanski, C.S., Bookheimer, S.Y., & Engel, S.A. (2000). Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nature Neuroscience*, *3*, 1149-1152.
- Erk, S., Kiefer, M., Grothe, J., Wunderlich, A.P., Spitzer, M., & Walter, H. (2003). Emotional context modulates subsequent memory effect. *Neuroimage*, *18*, 439-447.
- Eustache, F., Desgranges, B., De La Sayette, V., Lalevee, C., Giffard, B., Piolino, P., Viader, F., & Baron, J.C. (2001). Contribution of positron emission tomography to functional neuroimaging in Alzheimer's disease. *Revue Neurologique*, *157*, 377-383.

- Eustache, F., Desgranges, B., Guillery, B., & Lebreton, K. (2000). Les conceptions 'mulisystèmes' de la mémoire: principales bases empiriques et évolutions actuelles. *Revue de Neuropsychologie, 10*, 5-26.
- 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, 127*, 1549-1560.
- Evans, J.J., Breen, E.K., Antoun, N., & Hodges, J.R. (1996). Focal retrograde amnesia for autobiographical events following cerebral vasculitis: a connexionist account. *Neurocase, 2*, 1-11.
- Fadiga, L., & Craighero, L. (2004). Electrophysiology of action representation. *Journal of Clinical Neurophysiology, 21*, 157-169.
- Farah, M.J. (1984). The neurological basis of mental imagery: a componential analysis. *Cognition, 18*, 245-272.
- Farah, M.J., & Aguirre, G.K. (1999). Imaging visual recognition: PET and fMRI studies of the functional anatomy of human visual recognition. *Trends in Cognitive Sciences, 3*, 179-186.
- Fellows, L.K., & Farah, M.J. (2005). Dissociable elements of human foresight: a role for the ventromedial frontal lobes in framing the future, but not in discounting future rewards. *Neuropsychologia, 43*, 1214-1221.
- Fink, G., Markowitsch, H., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J., & Heiss, W.D. (1996). Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *Journal of Neuroscience, 16*, 4275-4282.
- Fletcher, P.C., Frith, C.D., Baker, S.C., Shallice, T., Frackowiak, R.S.J., & Dolan, D.J. (1995). The mind's eye-precuneus activation in memory-related imagery. *NeuroImage, 2*, 195-200.
- Fletcher, P.C., & Henson, R.N.A. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain, 124*, 849-881.
- Fossati, P., Hevenor, S.J., Lepage, M., Graham, S.J., Grady, C., Keightley, M.L., Craik, F., & Mayberg, H. (2004). Distributed self in episodic memory: neural correlates of successful retrieval of self-encoded positive and negative personality traits. *NeuroImage, 22*, 1596-1604.

- Friston, K.J. (2000). Experimental design and statistical issues. In J.C. Mazziotta, A.W. Toga, & R.S.J. Frackowiak (Eds.), *Brain mapping: The disorders* (pp. 33-56). San Diego: Academic press.
- Friston, K.J., Glaser, D.E., Henson, R.N.A., Kiebel, S., Phillips, C., & Ashburner, J. (2002). Classical and bayesian inference in neuroimaging: applications. *NeuroImage*, *16*, 484-512.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.B., Frith, C.D., & Frackowiak, R.S.J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping*, *2*, 189-210.
- Friston, K.J., Price, C.J., Fletcher, P., Moore, C., Frackowiak, R.S.J., & Dolan, R.J. (1996). The trouble with cognitive subtraction. *Neuroimage*, *4*, 97-104.
- Friston, K.J., Zarahn, E., Josephs, O., Henson, R.N.A., & Dale, A.M. (1999). Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*, *10*, 607-619.
- Frith, C.D., & Frith, U. (1999). Interacting minds-a biological basis. *Science*, *286*, 1692-1695.
- Fujii, T., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2000). Consolidation, retrograde amnesia, and the temporal lobe. In L.S. Cermak (Ed.), *Handbook of Neuropsychology: Memory* (pp. 223-250). Amsterdam: Elsevier.
- Fujii, T., Yamadori, A., Endo, K., Suzuki, K., & Fukatsu, R. (1999). Disproportionate retrograde amnesia in a patient with herpes simplex encephalitis. *Cortex*, *35*, 599-614.
- Fuster, J.M. (2001). The prefrontal cortex - an update: time is of the essence. *Neuron*, *30*, 319-333.
- Fuster, J.M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, *31*, 373-385.
- Gadian, D.G., Aicardi, J., Watkins, K.E., Porter, D.A., Mishkin, M., & Vargha-Khadem, F. (2000). Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain*, *123*, 499-507.
- Gainotti, G., Aimonti, S., DiBetta, A.M., & Silveri, M.C. (1998). Retrograde amnesia in a patient with retrosplenial tumor. *Neurocase*, *4*, 519-526.

- Gallagher, H.L., & Frith C.D. (2003). Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 77-83.
- Gallagher, H.L., Happe, F., Brunswick, N., Fletcher, P.C., Frith, C.D., & Frith, U. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*, 38, 11-21.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119, 593-609.
- Galton, F. (1883). *Inquiries into human faculty and its development*. London: Everyman Edition.
- Gilboa, A. (2004). Autobiographical and episodic memory - one and the same? Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 42, 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, 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, 1214-1225.
- Gillihan, S.J., & Farah, M.J. (2005). Is self special? A critical review of evidence from experimental psychology and cognitive neuroscience. *Psychological Bulletin*, 131, 76-97.
- Golby, A.J., Poldrack, R.A., Illes, J., Chen, D., Desmond, J.E., & Gabrieli, J.D. (2002). Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia*, 43, 855-863.
- Goodglass, H., & Kaplan, E. (1972). *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Grady, C.L., McIntosh, A.R., Beig, S., Keightley, M.L., Burian, H., & Black, S.E. (2003). Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 23, 986-993.

- Graham, K.S., & Hodges, J.R. (1997). Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in LTM storage: Evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *11*, 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. *Cognitive, Affective, & Behavioural Neuroscience*, *3*, 234-254.
- Graham, K.S., Simons, J.S., Pratt, K.H., Patterson, K., & Hodges, J.R. (2000). Insights from semantic dementia on the relationship between episodic and semantic memory. *Neuropsychologia*, *38*, 313-324.
- Greenberg, D.L., Eacott, M.J., Brechin, D., & Rubin, D.C. (2005a). Visual memory loss and autobiographical amnesia: a case study. *Neuropsychologia*, *43*, 1493-1502.
- Greenberg, D.L., Rice, H.J., Cooper, J.J., Cabeza, R., Rubin, D.C., & Labar, K.S. (2005b). Co-activation of the amygdala, hippocampus and inferior frontal gyrus during autobiographical memory retrieval. *Neuropsychologia*, *43*, 659-674.
- Greenberg, D.L., & Rubin, D.C. (2003). The neuropsychology of autobiographical memory. *Cortex*, *39*, 687-728.
- 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*, 164-174.
- Grossi, D., Trojano, L., Grasso, A., & Orsini, A. (1988). Selective "semantic amnesia" after closed-head injury : a case report. *Cortex*, *24*, 457-464.
- Gusnard, D.A., Akbudak, E., Schulman, G.L., & Raichle, M.E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*, 4259-4264.
- Gusnard, D.A., & Raichle, M.E. (2001) Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*, 685-694.
- Habib, R., Nyberg, L., & Tulving, E. (2003). Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*, 241-245.

- Haque, S., & Conway, M.A. (2001). Sampling the process of autobiographical construction. *European Journal of Cognitive Psychology, 13*, 529-547.
- Heiser, M., Iacoboni, M., Maeda, F., Marcus, J., & Mazziotta, J.C. (2003). The essential role of Broca's area in imitation. *European Journal of Neuroscience, 17*, 1123-1128.
- Henson, R.N.A., Rugg, M.D., Shallice, T., Josephs, O., & Dolan, R.J. (1999). Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience, 19*, 3962-3972.
- Hodges, J.R., & Graham, K.S. (2001). Episodic memory: insights from semantic dementia. *Philosophical Transactions of Royal Society of London B: Biological Sciences, 356*, 1423-1434.
- Hodges, J., & Ward, C. (1989). Observations during transient global amnesia. *Brain, 115*, 73-85.
- Horowitz, S.G., Skudlarski, P., & Gore, J.C. (2002). Correlations and dissociations between BOLD signal and P300 amplitude in an auditory oddball task: a parametric approach to combining fMRI and ERP. *Magnetic Resonance Imaging, 20*, 319-325.
- Howard, D., & Orchard-Lisle, V. (1984). On the origin of semantic errors in naming: evidence from the case of a global aphasic. *Cognitive Neuropsychology, 1*, 163-190.
- Howe, M.L., & Courage, M.L. (1993). On resolving the enigma of infantile amnesia. *Psychological Bulletin, 113*, 305-326.
- Howe, M.L., & Courage, M.L. (1997). The emergence and early development of autobiographical memory. *Psychological Review, 104*, 499-523.
- Isaacs, E.B., Vargha-Khadem, F., Watkins, K.E., Lucas, A., Mishkin, M., & Gadian, D.G. (2003). Developmental amnesia and its relationship to degree of hippocampal atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100*, 13060-13063.
- James, W. (1890). *Précis de psychologie*. Traduction française, 1942.
- Janet, P. (1904). L'amnésie et la dissociation des souvenirs par l'émotion. *Journal de psychologie normale et pathologique, 1*, 417-453.

- Janszky, J., Jokeit, H., Kontopoulou, K., Mertens, M., Ebner, A., Pohlmann-Eden, B., & Woermann, F.G. (2005). Functional MRI predicts memory performance after right mesiotemporal epilepsy surgery. *Epilepsia*, *46*, 244-250.
- Janszky, J., Ollech, I., Jokeit, H., Kontopoulou, K., Mertens, M., Pohlmann-Eden, B., Ebner, A., & Woermann, F.G. (2004). Epileptic activity influences the lateralization of mesiotemporal fMRI activity. *Neurology*, *63*, 1813-1817.
- Jetter, W., Poser, U., Freeman, R.B., & Markowitsch, H.J. (1986). A verbal long term memory deficit in frontal lobe damaged patients. *Cortex*, *22*, 229-242.
- Johnson, M.K., Hashtroudi, S., & Lindsay, D.S. (1993). Source monitoring. *Psychological Bulletin*, *114*, 3-28.
- 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*, *125*, 1808-1814.
- Josephs, O., & Henson, R.N.A. (1999). Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization. *Philosophical Transactions of Royal Society of London B: Biological Sciences*, *354*, 1215-1228.
- Kapur, N. (1999). Syndromes of retrograde amnesia: a conceptual and empirical synthesis. *Psychological Bulletin*, *125*, 800-825.
- Kapur, N. (2002). Mechanisms in 'pure retrograde amnesia': functional, physiological or pathophysiological? *Cortex*, *38*, 660-664.
- Kapur, N., & Brooks, D.J. (1999). Temporally-specific retrograde amnesia in two cases of discrete bilateral hippocampal pathology. *Hippocampus*, *9*, 247-254.
- Kapur, N., Ellison, D., Smith, M.P., McLellan, D.L., & Burrows, E.H. (1992). Focal retrograde amnesia following bilateral temporal lobe pathology. A neuropsychological and magnetic resonance study. *Brain*, *115*, 73-85.
- Kapur, N., & Kopelman, M.D. (2003). Advanced brain imaging procedures and human memory disorder. *British Medical Bulletin*, *65*, 61-81.
- Kapur, N., Young, A., Bateman, D., & Kennedy, P. (1989). Focal retrograde amnesia: a long term clinical and neuropsychological follow-up. *Cortex*, *25*, 387-402.

- Kelley, W.M., Macrae, C.N., Wyland, C.L., Caglar, S., Inati, S., & Heathon, T.F. (2002). Finding the self? An event-related study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*, 785-794.
- King, J.A., Hartley, T., Spiers, H.J., Maguire, E.A., & Burgess, N. (2005). Anterior prefrontal involvement in episodic retrieval reflects contextual interference. *NeuroImage*, *28*, 256-267.
- Klein, S.B., Loftus, J., & Kihlstrom, J.F. (2002a). Memory and temporal experience: the effects of episodic memory loss on an amnesic's patient ability to remember the past and imagine the future. *Social Cognition*, *20*, 353-379.
- Klein, S.B., Rozendal, K., & Cosmides, L. (2002b). A social-cognitive neuroscience analysis of the self. *Social Cognition*, *20*, 105-135.
- Kopelman, M.D. (1989). Remote and autobiographical memory, temporal context memory, and frontal atrophy in Korsakoff and Alzheimer patients. *Neuropsychologia*, *27*, 437-460.
- Kopelman, M.D. (2000). Focal retrograde amnesia and the attribution of causality: an exceptionally critical review. *Cognitive Neuropsychology*, *17*, 585-621.
- Kopelman, M.D. (2002a). Disorders of memory. *Brain*, *125*, 2152-2190.
- Kopelman, M.D. (2002b). Organic retrograde amnesia. *Cortex*, *38*, 655-659.
- Kopelman, M.D., & Kapur, N. (2001). The loss of episodic memories in retrograde amnesia: single-case and group studies. *Philosophical Transactions of Royal Society of London B: Biological Sciences*, *356*, 1409-1421.
- Kopelman, M.D., & Stanhope, N. (1998). Recall and recognition memory in patients with focal frontal, temporal lobe and diencephalic lesions. *Neuropsychologia*, *36*, 785-795.
- Kopelman, M.D., Stanhope, N., & Kingsley, D. (1999). Retrograde amnesia in patients with diencephalic, temporal lobe or frontal lesions. *Neuropsychologia*, *37*, 939-958.
- Kopelman, M., Wilson, B., & Baddeley, A. (1989). The Autobiographical Memory Interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Journal of Experimental and Clinical Neuropsychology*, *11*, 724-744.
- Kritchevsky, M., Chang, J., & Squire, L.R. (2004). Functional amnesia: clinical description and neuropsychological profile of 10 cases. *Learning & Memory*, *11*, 213-226.

- Kroll, N.E., Markowitsch, H.J., Knight, R.T., & von Cramon, D.Y. (1997). Retrieval of old memories: the temporofrontal hypothesis. *Brain*, *120*, 1377-1399.
- Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Chesler, D.A., Goldberg, I.E., Weisskoff, R.M., Poncelet, B.P., Kennedy, D.N., Hoppel, B.E., Cohen, M.S., Turner, R., et al. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *89*, 5675-5679.
- Lavenex, P., & Amaral, D.G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus*, *10*, 420-430.
- LeDoux, J.E. (2002). *Synaptic Self: how our brains become who we are*. Viking Press.
- Lepage, M., Habib, R., & Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus*, *8*, 313-322.
- Levine, B. (2004). Autobiographical memory and the self in time: brain lesion effects, functional neuroanatomy, and lifespan development. *Brain and Cognition*, *55*, 54-68.
- Levine, B., Black, S.E., Cabeza, R., Sinden, M., McIntosh, A.R., Toth, J.P., Tulving, E., & Stuss, D.T. (1998). Episodic memory and the self in a case of isolated retrograde amnesia. *Brain*, *121*, 1951-1973.
- 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*, 1633-1646.
- Levy, B.J., & Anderson, M.C. (2002). Inhibitory processes and the control of memory retrieval. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*, 299-305.
- Lundstrom, B.N., Ingvar, M., & Petersson, K.M. (2005). The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *Neuroimage*, *27*, 824-834.
- Lundstrom, B.N., Petersson, K.M., Andersson, J., Johansson, M., Fransson, P., & Ingvar, M. (2003). Isolating the retrieval of imagined pictures during episodic memory: activation of the left precuneus and left prefrontal cortex. *Neuroimage*, *20*, 1934-1943.

- Machulda, M.M., Ward, H.A., Borowski, B., Gunter, J.L., Cha, R.H., O'Brien, P.C., Petersen, R.C., Boeve, B.F., Knopman, D., Tang-Wai, D.F., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Tangalos, E.G., & Jack, C.R.Jr. (2003). Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology*, *61*, 500-506.
- Macotta, L., Zacks, J.M., & Buckner, R.L. (2001). Rapid self-paced event-related functional MRI: feasibility and implications of stimulus- versus response-locked timing. *NeuroImage*, *14*, 1105-1121.
- Maddock, R.J. (1999). The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends in Neurosciences*, *22*, 310-316.
- 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 Royal Society of London B: Biological Sciences*, *356*, 1441-1451.
- Maguire, E.A., & Frith, C.D. (2003a). Aging affects the engagement of the hippocampus during autobiographical memory retrieval. *Brain*, *126*, 1511-1523.
- Maguire, E.A., & Frith, C.D. (2003b). Lateral asymmetry in the hippocampal response to the remoteness of autobiographical memories. *Journal of Neuroscience*, *23*, 5302-5307.
- Maguire, E.A., Henson, R.N.A., Mummery, C.J., & Frith, C.D. (2001a). Activity in prefrontal cortex, not hippocampus, varies parametrically with the increasing remoteness of memories. *NeuroReport*, *12*, 441-444.
- Maguire, E.A., & Mummery, C.J. (1999). Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography. *Hippocampus*, *9*, 54-61.
- Maguire, E.A., Mummery, C.J., & Büchel, C. (2000). Patterns of hippocampal-cortical interaction dissociate temporal lobe memory subsystems. *Hippocampus*, *10*, 475-482.
- Maguire, E.A., Vargha-Khadem, F., & Mishkin, M. (2001b). The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. *Brain*, *124*, 1156-1170.

- Maine de Biran, F.P.G. (1929). *The influence of habit on the faculty of thinking*. Baltimore: Williams & Wilkins. Première publication en 1804.
- Manning, L. (2002). Focal retrograde amnesia documented with matching anterograde and retrograde procedures. *Neuropsychologia*, *40*, 28-38.
- Maratos, E.J., Dolan, R.J., Morris, J.S., Henson, R.N.A., & Rugg, M.D. (2001). Neural activity associated with episodic memory for emotional context. *Neuropsychologia*, *39*, 910-920.
- Markowitsch, H.J. (1995). Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? *Brain Research Reviews*, *21*, 117-127.
- Markowitsch, H.J. (1996). Organic and Psychogenic retrograde amnesia: two sides of the same coin? *Neurocase*, *2*, 357-371.
- Markowitsch, H.J. (1999). Functional neuroimaging correlates of functional amnesia. *Memory*, *7*, 561-583.
- Markowitsch, H.J. (2002). Functional retrograde amnesia - mnestic block syndrome. *Cortex*, *38*, 651-654.
- Markowitsch, H.J. (2003). Psychogenic amnesia. *NeuroImage*, *20*, S132-138.
- Markowitsch, H.J., Calabrese, P., Fink, G.R., Durwen, H.F., Kessler, J., Harting, C., König, M., Mirzaian, E.B., Heiss, W.D., Heuser, L., & Gehlen, W. (1997a). Impaired episodic memory retrieval in a case of probable psychogenic amnesia. *Psychiatry Research*, *74*, 119-726.
- Markowitsch, H.J., Calabrese, P., Haupts, M., Durwen, H.F., Liess, J., & Gehlen, W. (1993a). Searching for the anatomical basis of retrograde amnesia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *15*, 947-967.
- Markowitsch, H.J., Calabrese, P., Liess, J., Haupts, M., Durwen, H.F., & Gehlen, W. (1993b). Retrograde amnesia after traumatic injury of the fronto-temporal cortex. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *56*, 988-992.
- Markowitsch, H.J., Calabrese, P., Neufeld, H., Gehlen, W., & Durwen, H.F. (1999). Retrograde amnesia for world knowledge and preserved memory for autobiographic events. A case report. *Cortex*, *35*, 243-252.

- Markowitsch, H.J., Fink, G.E., Thöne, A., Kessler, J., & Wolf-Dieter, H. (1997b). A PET study of persistent psychogenic amnesia covering the whole life span. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2, 135-158.
- Markowitsch, H.J., Kessler, J., Van Der Ven, C., Weber-Luxenburger, G., Albers, M., & Heiss, W.D. (1998). Psychic trauma causing grossly reduced brain metabolism and cognitive deterioration. *Neuropsychologia*, 36, 77-82.
- 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, 181-190.
- Markus, H., & Ruvolo, A. (1989). Possible selves: personalized representation of goals. In L.A. Pervin (Ed.), *Goal concepts in personality and social psychology* (pp. 211-242). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Mayes, A.R., & Montaldi, D. (2001). Exploring the neural bases of episodic and semantic memory: the role of structural and functional neuroimaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 25, 555-573.
- Mazaux, J.M., & Orgogozo, J.M. (1981). *Echelle d'évaluation de l'aphasie adaptée du BDAE de H. Goodglass et E. Kaplan*. Paris: Editions Scientifiques et Psychotechniques.
- McCarthy, R.A., & Warrington, E.K. (1992). Actors but not scripts: the dissociation of people and events in retrograde amnesia. *Neuropsychologia*, 30, 633-644.
- McGaugh, J.L. (2000). Memory - a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- Miezin, F.M., Maccotta, L., Ollinger, J.M., Petersen, S.E., & Buckner, R.L. (2000). Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage*, 11, 735-759.
- Mishkin, M., Suzuki, W.A., Gadian, D.G., & Vargha-Khadem, F. (1997). Hierarchical organization of cognitive memory. *Philosophical Transactions of Royal Society of London B: Biological Sciences*, 352, 1461-1467.
- Mishkin, M., Vargha-Khadem, F., & Gadian, D.G. (1998). Amnesia and the organization of the hippocampal system. *Hippocampus*, 8, 212-216.

- Mitchell, J.P., Neil Macrae, C., & Banaji, M.R. (2005). Forming impressions of people versus inanimate objects: social-cognitive processing in the medial prefrontal cortex. *NeuroImage*, *26*, 251-257.
- Morris, R.G.M. (2001). Episodic-like memory in animals: psychological criteria, neural mechanisms and the value of episodic-like tasks to investigate animal models of neurodegenerative disease. *Philosophical Transactions of Royal Society of London B: Biological Sciences*, *356*, 1459-1465.
- Morris, R., Paxinos, G., & Petrides, M. (2000). Architectonic analysis of the human retrosplenial cortex. *Journal of Comparative Neurology*, *421*, 14-28.
- Moscovitch, M. (1996). La mémoire et le travail avec la mémoire: évaluation d'un modèle en composantes de traitement et comparaisons avec d'autres modèles. In D.L. Schacter, & E. Tulving (Eds.), *Systèmes de mémoire chez l'animal et chez l'homme* (pp. 265-304). Marseille: Solal.
- Moscovitch, M., & Nadel, L. (1999). Multiple-trace theory and semantic dementia: Response to K.S. Graham (1999). *Trends in Cognitive Sciences*, *3*, 87-89.
- Moscovitch, M., Rosenbaum, R.S., Gilboa, A., Addis, D.R, Westmacott, R., Grady, C., McAndrews, M.P., Levine, B., Black, S., Winocur, G., & Nadel, L. (2005). Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *Journal of Anatomy*, *207*, 35-66.
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, *7*, 217-227.
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (2001). The hippocampal complex and long-term memory revisited. *Trends in Cognitive Sciences*, *5*, 228-230.
- Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L., & Moscovitch, M. (2000). Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus*, *10*, 352-368.
- Nelson, H. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal defects. *Cortex*, *12*, 313-324.
- Newen, A., & Vogeley, K. (2003). Self-representation: searching for a neural signature of self-consciousness. *Consciousness and Cognition*, *12*, 529-543.

- 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.
- Nolde, S.F., Johnson, M.K., & D'Esposito, M. (1998). Left prefrontal activation during episodic remembering: an event-related fMRI study. *NeuroReport, 9*, 3509-3514.
- Northoff, G., & Bermpohl, F. (2004). Cortical midline structures and the self. *Trends in Cognitive Sciences, 8*, 102-107.
- Nyberg, L., McIntosh, A.R., Cabeza, R., Habib, R., Houle, S., & Tulving, E. (1996). General and specific brain regions involved in encoding and retrieval of events: what, where, and when. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 93*, 11280-11285.
- Nyberg, L., Petersson, K.M., Nilsson, L.G., Sandblom, J., Aberg, C., & Ingvar, M. (2001). Reactivation of motor brain areas during explicit memory for actions. *NeuroImage, 14*, 521-528.
- O'Connor, M., Butters, N., Miliotis, P., & Eslinger, P. (1992). The dissociation of anterograde and retrograde amnesia in a patient with herpes encephalitis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 14*, 159-178.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., & Tank, D.W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 87*, 9868-9872.
- Ogawa, S., Tank, D.W., Menon, R., Ellermann, J.M., Kim, S.G., Merkle, H., & Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 89*, 5951-5955.
- 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*, 571-589.
- Ojemann, J.G., Akbudak, E., Snyder, A.Z., McKinstry, R.C., Raichle, M.E., & Conturo, T.E. (1997). Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artefacts. *NeuroImage, 6*, 156-167.

- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press.
- Okuda, J., Fujii, T., Ohtake, H., Tsukiurua, T., Tanji, K., Suzuki, K., Kawashima, R., Fukuda, H., Itoh, M., & Yamadori, A. (2003). Thinking of the future and past: the roles of the frontal pole and the medial temporal lobes. *NeuroImage*, *19*, 1369-1380.
- Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, *30*, 206-356.
- Owen, A.M. (2003). HERA today, gone tomorrow? *Trends in Cognitive Sciences*, *7*, 383-384.
- Petersen, S.E., Fox, P.T., Posner, M.I., Mintun, M., & Raichle M.E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, *331*, 585-589.
- 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*, 650-668.
- Piolino, P., Giffard-Quillon, G., Desgranges, B., Chetelat, G., Baron, J.C., & Eustache, F. (2004). Re-experiencing old memories via hippocampus: a PET study of autobiographical memory. *NeuroImage*, *22*, 1371-1383.
- Platel, H., Baron, J.C., Desgranges, B., Bernard, F., & Eustache, F. (2003). Semantic and episodic memory of music are subserved by distinct neural networks. *Neuroimage*, *20*, 244-256.
- Posner, M.I., Petersen, S.E., Fox, P.T., & Raichle, M.E. (1988). Localization of cognitive operations in the human brain. *Science*, *240*, 1627-1631.
- Price, C.J., & Friston, K.J. (1999). Scanning patients with tasks they can perform. *Human Brain Mapping*, *8*, 102-108.
- Price, C.J., & Friston, K.J. (2002a). Functional imaging studies of neuropsychological patients: applications and limitations. *Neurocase*, *8*, 345-354.
- Price, C.J., & Friston, K.J. (2002b). Degeneracy and cognitive anatomy. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*, 416-421.

- Price, C.J., Mummary, C.J., Moore, C.J., Frackowiak, R.S.J., & Friston, K.J. (1999). Delineating necessary and sufficient neural systems with functional imaging studies of neuropsychological patients. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *11*, 371-382.
- 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*, 676-682.
- Ranganath, C., Johnson, M.K., & D'Esposito, M. (2000). Left anterior prefrontal activation increases with demands to recall specific perceptual information. *Journal of Neuroscience*, *20*, RC108.
- Raven, J.C. (1985). *Advanced progressive matrices*. Windsor: NFER-Nelson.
- Reed, J.M., & Squire, L.R. (1998). Retrograde amnesia for facts and events: findings from four new cases. *Journal of Neuroscience*, *18*, 3943-3954.
- Reiman, E.M., Chen, K., Alexander, G.E., Caselli, R.J., Bandy, D., Osborne, D., Saunders, A.M., & Hardy, J. (2004). Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*, 284-289.
- Rempel-Clower, N.L., Zola, S.M., Squire, L.R., & Amaral, D.G. (1996). Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience*, *16*, 5233-5255.
- Richardson, M.P., Strange, B.A., Duncan, J.S., & Dolan, R.J. (2003). Preserved verbal memory function in left medial temporal pathology involves reorganisation of function to right medial temporal lobe. *NeuroImage*, *20*, S112-119.
- Richardson, M.P., Strange, B.A., Thompson, P.J., Baxendale, S.A., Duncan, J.S., & Dolan, R.J. (2004). Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain*, *127*, 2419-2426.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, *27*, 169-192.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive Brain Research*, *3*, 131-141.

- Romero, S.G., Manly, C.F., & Grafman, J. (2002). Investigating cognitive neuroplasticity in single cases: lessons learned from applying functional neuroimaging techniques to the traditional neuropsychological case study framework. *Neurocase*, 8, 355-368.
- Rorden, C., & Karnath, H.O. (2004). Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 813-819.
- Rosenbaum, R.S., McKinnon, M.C., Levine, B., & Moscovitch, M. (2004). Visual imagery deficits, impaired strategic retrieval, or memory loss: disentangling the nature of an amnesic person's autobiographical memory deficit. *Neuropsychologia*, 42, 1619-1635.
- Rosenbaum, R.S., Priselac, S., Kohler, S., Black, S.E., Gao, F., Nadel, L., & Moscovitch, M. (2000). Remote spatial memory in an amnesic person with extensive bilateral hippocampal lesions. *Nature Neuroscience*, 3, 1044-1048.
- Roy, C.S., & Sherrington, C.S. (1890). On the regulation of the blood supply of the brain. *Journal of Physiology*, 11, 85-108.
- Rubin, D.C. (2005). A basic-systems approach to autobiographical memory. *Current Directions in Psychological Science*, 14, 79-83.
- Rubin, D.C., Burt, C.D.B., & Fifield, S.J. (2003a). Experimental manipulations of the phenomenology of memory. *Memory & Cognition*, 31, 877-886.
- 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, 5413-5416.
- Rubin, D.C., Schrauf, R.W., & Greenberg, D.L. (2003b). Belief and recollection of autobiographical memories. *Memory & Cognition*, 31, 887-901.
- Rubin, D.C., & Siegler, I.C. (2004). Facets of personality and the phenomenology of autobiographical memory. *Applied Cognitive Psychology*, 18, 913-930.
- Rudge, P., & Warrington, E.K. (1991). Selective impairment of memory and visual perception in splenic tumours. *Brain*, 114, 349-360.
- Ryan, L., Nadel, L., Keil, K., Putnam, K., Schnyder, 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, 707-714.

- Schacter, D.L. (1996). Amorçage et systèmes multiples de mémoire : mécanismes perceptifs de la mémoire implicite. In D.L. Schacter, & E. Tulving (Eds.), *Systèmes de mémoire chez l'animal et chez l'homme* (pp. 233-264). Marseille: Solal.
- Schacter, D.L., & Tulving, E. (1994). What are the memory systems of 1994 ? In D.L. Schacter, & E. Tulving (Eds.), *Memory Systems 1994* (pp. 1-38). Cambridge, MA: MIT Press.
- Schmitz, T.W., Kawahara-Baccus, T.N., & Johnson, S.C. (2004). Metacognitive evaluation, self-relevance, and the right prefrontal cortex. *NeuroImage*, 22, 941-947.
- Schnider, A., Bassetti, C., Schnider, A., Gutbrod, K., & Ozdoba, C. (1995). Very severe amnesia with acute onset after isolated hippocampal damage due to systemic lupus erythematosus. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 59, 644-646.
- Scott, S.K., & Wise, R.J. (2002). Functional neuroimaging studies of patients. *Neurocase*, 8, 343-344.
- Scoville, W.B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11-21.
- Segebarth, C., Belle, V., Delon, C., Massarelli, R., Decety, J., Le Bas, J.F., Decorps, M., & Benabid, A.L. (1994). Functional MRI of the human brain: predominance of signals from extracerebral veins. *NeuroReport*, 5, 813-816.
- Shah, N.J., Marshall, J.C., Zafiris, O., Schwab, A., Zilles, K., Markowitsch, H.J., & Fink, G.R. (2001). The neural correlates of person familiarity: a functional magnetic resonance imaging study with clinical implications. *Brain*, 124, 804-815.
- Shallice, T., & Evans, M. (1978). The involvement of the frontal lobe in cognitive estimation. *Cortex*, 14, 294-303.
- Simons, J.S., Graham, K.S., Galton, C.J., Patterson, K., & Hodges, J.R. (2001). Semantic knowledge and episodic memory for faces in semantic dementia. *Neuropsychology*, 15, 101-114.
- Simons, J.S., Owen, A.M., Fletcher, P.C., & Burgess, P.W. (2005). Anterior prefrontal cortex and the recollection of contextual information. *Neuropsychologia*, 43, 1774-1783.
- Smith, A.P., Henson, R.N., Rugg, M.D., & Dolan, R.J. (2005). Modulation of retrieval processing reflects accuracy of emotional source memory. *Learning & Memory*, 12, 472-479.

- Snowden, J.S., Goulding, P.J., & Neary, D. (1989). Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, 2, 167-182.
- Spiers, H.J., Maguire, E.A., & Burgess, N. (2001). Hippocampal amnesia. *Neurocase*, 7, 357-382.
- Squire, L.R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, 99, 195-231.
- Squire, L.R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 169-177.
- Squire, L.R., & Zola-Morgan, M. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253, 1380-1386.
- Stark, C., Stark, S., & Gordon, B. (2005). New semantic learning and generalization in a patient with amnesia. *Neuropsychology*, 19, 139-151.
- Steinvorth, S., Levine, B., & Corkin, S. (2005). Medial temporal lobe structures are needed to re-experience remote autobiographical memories: evidence from H.M. and W.R. *Neuropsychologia*, 43, 479-496.
- Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Stuss, D.T., Alexander, M.P., Palumbo, C.L., Buckle, L., Sayer, L., & Pogue, J. (1994). Organizational strategies of patients with unilateral or bilateral frontal lobe injury in word list learning. *Neuropsychology*, 8, 355-373.
- Suddendorf, T., & Busby, J. (2003a). Like it or not? The mental time travel debate: Reply to Clayton et al. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 437-438.
- Suddendorf, T., & Busby, J. (2003b). Mental time travel in animals? *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 391-396.
- Suddendorf, T., & Corballis, M.C. (1997). Mental time travel and the evolution of the human mind. *Genetic, Social and General Psychology Monographs*, 123, 133-167.
- Sunderland, A., Harris, J.E., & Baddeley, A.D. (1983). Do laboratory tests predict everyday memory? A neuropsychological study. *Journal of Verbal Learning and Behaviour*, 22, 341-357.

- Suzuki, M., Fujii, T., Tsukiura, T., Okuda, J., Umetsu, A., Nagasaka, T., Mugikura, S., Yanagawa, I., Takahashi, S., & Yamadori, A. (2002). Neural basis of temporal context memory: a functional MRI study. *Neuroimage*, *17*, 1790-1796.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensionnal Proportional System*. Stuttgart: Thieme.
- Thomas-Antérion, C., Guinvarch, S., & Rade, G. (1997). Mémoires antérogrades et rétrogrades après un traumatisme crânien: recherches de corrélations chez neuf patients. *Annuaire de Réadaptation Médicale et Physique*, *40*, 519-526.
- Thomas-Antérion, C., Laurent, B., Lemesle, B., Laporte, B., & Michel, D. (1994). Etude de la mémoire rétrograde événementielle chez les traumatisés crâniens. *Annuaire de Réadaptation Médicale et Physique*, *37*, 381-388.
- Tieleman, A., Seurinck, R., Deblaere, K., Vandemaele, P., Vingerhoets, G., & Achten, E. (2005). Stimulus pacing affects the activation of the medial temporal lobe during a semantic classification task: an fMRI study. *NeuroImage*, *26*, 565-572.
- Tsukiura, T., Fujii, T., Okuda, J., Ohtake, H., Kawashima, R., Itoh, M., Fukuda, H., & Yamadori, A. (2002). Time-dependent contribution of the hippocampal complex when remembering the past: a PET study. *NeuroReport*, *13*, 2319-2323.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving, & W. Donaldson (Eds.), *Organisation of memory* (pp. 381-403). New-York: Academic press.
- Tulving, E. (1983). *Element of episodic memory*. New York: Oxford University Press.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology*, *26*, 1-12.
- Tulving, E. (1995). Organisation of memory: quo vadis? In M.S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 839-847). Cambridge: MIT Press.
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart? *Philosophical Transactions of Royal Society of London B: Biological Sciences*, *356*, 1505-1515.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, *53*, 1-25.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F.I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*, 2016-2020.

- Tulving, E., & Markowitsch, H.J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8, 198-204.
- Tulving, E., Schacter, D.L., McLachlan, D.R., & Moscovitch, M. (1988). Priming of semantic autobiographical knowledge: a case study of retrograde amnesia. *Brain and Cognition*, 8, 3-20.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15, 273-289.
- Valenstein, E., Bowers, D., Verfaellie, M., Heilman, K.M., Day, A., & Watson, R.T. (1987). Retrosplenial Amnesia. *Brain*, 110, 1631-1646.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D.G., & Mishkin, M. (2001). Dissociations in cognitive memory: the syndrome of developmental amnesia. *Philosophical Transactions of Royal Society of London B: Biological Sciences*, 356, 1435-1440.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D.G., Watkins, K.E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277, 376-380.
- Vargha-Khadem, F., Salmond, C.H., Watkins, K.E., Friston, K.J., Gadian, D.G., & Mishkin, M. (2003). Developmental amnesia: effect of age at injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 10055-10060.
- Vogeley, K., & Fink, G.R. (2003). Neural correlates of the first-person-perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 38-42.
- Warrington, E.K. (1979). Neuropsychological evidence for multiple memory systems. *Ciba Foundation Symposium*, 69, 153-166.
- Warrington, E.K. (1984). *Recognition Memory Test*. Windsor: NFER-Nelson.
- Warrington, E.K. (1996). *Topographical Recognition Memory Test*. Hove, Sussex: Psychology Press.
- Warrington, E.K., & Duchon, L.W. (1992). A re-appraisal of a case of persistent global amnesia following right temporal lobectomy: a clinico-pathological study. *Neuropsychologia* 30, 437-450.

- Warrington, E.K., & James, M. (1991). *Visual Object and Space Perception battery VOSP*. Bury St Edmunds, Suffolk: Thames Valley Test Company.
- Wechsler, D. (1989). *Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes, forme révisée WAIS-R*. Paris: Edition du Centre de Psychologie Appliquée.
- Wheeler, M.A., & McMillan, C.T. (2001). Focal retrograde amnesia and the episodic-semantic distinction. *Cognitive, Affective, & Behavioural Neuroscience, 1*, 22-36.
- Wheeler, M.A., Petersen, S.E., & Buckner, R.L. (2000). Memory's echo: vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 97*, 11125-11129.
- Wheeler, M.A., Stuss, D.T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and auto-noetic consciousness. *Psychological Bulletin, 121*, 331-354.
- Wicker, B., Ruby, P., Royet, J.P., & Fonlupt, P. (2003). A relation between rest and the self in the brain? *Brain Research Reviews, 43*, 224-230.
- Wiggs, C.L., Weisberg, J., & Martin, A. (1999). Neural correlates of semantic and episodic memory retrieval. *Neuropsychologia, 37*, 103-118.
- Yasuda, K., Watanabe, O., & Ono, Y. (1997). Dissociation between semantic and autobiographic memory : a case report. *Cortex, 33*, 623-638.
- Yasuno, F., Nishikawa, T., Nakagawa, Y., Ikejiri, Y., Tokunaga, H., Mizuta, I., Shinozaki, K., Hashikawa, K., Sugita, Y., Nishimura, T., & Takeda, M. (2000). Functional anatomical study of psychogenic amnesia. *Psychiatry Research, 99*, 43-57.
- Zago, S., Sartori, G., & Scarlato, G. (2004). Malinger and retrograde amnesia: the historic case of the Collegno amnesic. *Cortex, 40*, 519-532.
- Zola-Morgan, S., Squire, L.R., & Amaral, D.G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *Journal of Neuroscience, 6*, 2950-2967.

RÉSUMÉ

Sur la base de deux axes théoriques complémentaires, ce travail s'intéresse aux soubassements neuroanatomiques de la mémoire autobiographique et de la projection dans l'avenir.

Notre première expérience en IRMf (10 sujets), qui implique la remémoration de souvenirs personnels passés, confirme l'activation de réseaux neuraux largement distribués. Nos analyses par régions d'intérêt (ROI) indiquent un *flux temporel* antéro-postérieur des activations sous-tendant des étapes distinctes de la remémoration. Enfin, la procédure auto-rythmée nous permet d'estimer à environ six secondes la dynamique de construction du souvenir.

Notre seconde expérience en IRMf (10 sujets), en étendant l'implication du réseau neural sous-tendant l'évocation de souvenirs à celle de projets, fournit les corrélats neurofonctionnels du voyage mental dans le temps. Nos analyses ROI suggèrent toutefois une augmentation de l'activité préfrontale antéro-médiane et temporale médiane en fonction de l'implication du sujet.

Notre troisième expérience en IRMf (12 sujets) compare l'évocation de projets réels et fictifs. Les résultats confirment l'implication du processus hippocampique d'indexage des traces mnésiques passées dans l'évocation de projets. Ils suggèrent également l'existence d'un continuum en termes de contribution préfrontale antéro-médiane, en fonction de l'implication et de la cohérence personnelles du sujet.

Notre dernier volet en IRMf, l'étude des déficits sélectifs de mémoire autobiographique, inclut deux patients d'étiologies différentes. Les données obtenues confirment le potentiel de ce type d'études, pourtant limité à ce jour, dans notre compréhension de l'organisation des soubassements neuronatomiques de la mémoire autobiographique.

Nos résultats contribuent, en termes de corrélats neurofonctionnels, aux modèles de mémoire autobiographique les plus influents actuellement et lancent les prémises de l'étude des structures cérébrales sous-tendant l'implication de soi.