

Université
de Liège



Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Education

INTÉGRATION PERCEPTIVE ET MÉMOIRE ÉPISODIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

Mémoire présenté par Emma Delhaye en
vue de l'obtention du grade de Master en
Sciences Psychologiques

Co-promotrices: Christine Bastin et
Fabienne Collette

Année académique 2013-2014

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais remercier les nombreuses personnes qui ont accepté de se prêter au jeu de l'expérimentation et qui ont consacré de leur temps afin de participer à cette étude et de m'aider à la mener à bien.

Ensuite, merci à Fabienne Collette, Serge Brédart et Sophie Germain pour l'intérêt qu'ils porteront à ce travail.

Mes remerciements vont également à Vinciane et à Pauline pour le temps consacré à la relecture, ainsi qu'à ma maman pour sa relecture et pour sa patience et ses encouragements tout au long de la rédaction de ce mémoire.

Merci à Stéphanie pour sa présence, son soutien, et pour son aide à la mise en page de ce travail

Je voudrais également remercier Jessica pour son temps, ses remarques toujours pertinentes ainsi que pour ses conseils bienveillants.

Enfin, j'aimerais remercier Christine pour son encadrement sans faille, sa disponibilité et surtout, pour la confiance qu'elle m'a accordé tout au long de cette étude.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	4
1. La maladie d'Alzheimer	7
1.1. Définition	7
1.2. Epistémologie et prévalence	7
1.3. Troubles cognitifs	9
1.4. Neuropathologie	9
1.5. Biomarqueurs et critères diagnostiques	13
1.6. En résumé	14
2. La mémoire épisodique et la maladie d'Alzheimer	15
2.1. Définition	15
2.2. Déclin épisodique dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer	15
2.3. Processus de reconnaissance	17
2.4. Paradigmes d'évaluation de la recollection et de la familiarité	18
2.5. Recollection et familiarité dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer	19
2.6. En résumé	20
3. La mémoire associative et la maladie d'Alzheimer	21
3.1. Définition	21
3.2. Déclin associatif dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer	22
3.3. Unification	24
3.4. En résumé	29
4. La perception visuelle et la maladie d'Alzheimer	31
4.1. Définition	31
4.2. Reconnaissance d'objets	32
4.3. Impact de la maladie d'Alzheimer	33
4.4. En résumé	34
5. Substrats cérébraux	36
5.1. Lobe temporal médian et mémoire	37
5.2. Lobe temporal médian et perception	43
5.3. Lobe temporal médian et maladie d'Alzheimer	48
5.4. En résumé	49
HYPOTHÈSES DE L'ÉTUDE	51
MÉTHODOLOGIE	54
1. Introduction	54
2. Description de la population	54

3. Procédure de passation	55
4. Description des tests comportementaux	56
4.1. Tâche d'intégration perceptive en mémoire épisodique.....	56
4.2. Test d'organisation visuelle de Hooper (1983).....	58
4.3. Batterie neuropsychologique.....	59
RÉSULTATS	62
1. Analyse des mesures à l'encodage.....	64
1.1. Temps de réaction.....	64
1.2. Exactitude des réponses	65
2. Résultats au test de reconnaissance	66
2.1. Performances en reconnaissance	66
2.2. Analyse des mesures remember/know/guess	68
DISCUSSION.....	71
1. Intégration perceptive et maladie d'Alzheimer	72
1.1. L'organisation visuelle et la maladie d'Alzheimer	72
1.2. La conjonction des caractéristiques et la maladie d'Alzheimer	74
2. Unification, mémoire épisodique et maladie d'Alzheimer	76
2.1. La reconnaissance d'items unifiés et la maladie d'Alzheimer	76
2.2. Processus de recollection et familiarité et maladie d'Alzheimer	79
3. Implication pour les substrats cérébraux	81
3.1. Modèle perceptuel-mnésique de conjonction des caractéristiques	82
3.2. Théorie de mémoire émergente.....	83
4. Points forts et limites potentielles de l'étude.....	84
5. Pistes de recherche future	85
CONCLUSION	87
RÉFÉRENCES	90
ANNEXES.....	107
1. Résultats au bilan neuropsychologique	107

INTRODUCTION

Le vieillissement est accompagné par un déclin d'une série de capacités cognitives comme l'attention, la vitesse de traitement, la mémoire de travail, la mémoire à long terme et les fonctions exécutives (Dixon, Bäckman et Nilsson, 2004). Plus particulièrement, les changements en mémoire épisodique s'avèrent être particulièrement importants dans le cadre de ce déclin lié au vieillissement. La mémoire épisodique représente les souvenirs d'événements personnellement vécus dans leur contexte spatio-temporel (Tulving, 2002). Ce type de mémoire fait l'objet d'un grand nombre de recherches visant à en comprendre le fonctionnement et l'évolution avec l'âge et la pathologie.

Ce travail s'est intéressé à une forme spécifique d'encodage en mémoire épisodique, à savoir l'unification. L'encodage en mémoire épisodique repose sur la création de nouvelles associations: entre plusieurs items, entre un item et son contexte, etc. L'unification permet d'encoder ces associations sous la forme d'un tout intégré, et ainsi de créer en mémoire une représentation unique sur base de l'association entre plusieurs items ou informations. Le concept d'unification à l'encodage implique également, lors de la récupération, un accès à l'ensemble des informations encodées de façon unifiée et difficilement dissociables. Par ailleurs, ces informations peuvent se présenter sous différentes modalités, allant de stimuli visuels comme des visages, à un niveau conceptuel comme des mots composés.

Il est intéressant de remarquer qu'au cours du vieillissement, on observe un déclin de la capacité à créer de nouvelles associations en mémoire épisodique (pour une revue, voir Old & Naveh-Benjamin, 2008), et cela se marque d'autant plus dans des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer sur laquelle nous nous concentrerons (Gallo, Sullivan, Daffner, Schacter, & Budson, 2004; Wolk, Dunfee, Dickerson, Aizenstein, & DeKosky, 2011). D'aucuns (Naveh-Benjamin, 2000) suggèrent d'ailleurs que c'est ce déclin qui sous-tendrait le déclin plus général de la mémoire épisodique avec le vieillissement. Par ailleurs, il est également important de remarquer que cette diminution de la capacité à former de nouvelles associations semble s'atténuer, voire disparaître, lorsque les associations sont encodées comme un tout intégré, ou en d'autres termes par le biais de l'unification (Bastin et al., 2013; Edmonds, Glisky, Bartlett, & Rapcsak, 2012). Ce phénomène d'amélioration des performances mnésiques pourrait s'expliquer en termes de processus mis en place lors de la récupération. En effet, des théories en deux processus de reconnaissance postulent l'existence de différentes formes de reconnaissance qui font appel à des mécanismes différents

(pour une revue, voir Yonelinas, 2002). Une forme de reconnaissance est la recollection, qui exige un rappel conscient de détails contextuels liés à la phase d'encodage. Il a été montré que ce mécanisme décline avec l'âge (Healy, Light, & Chung, 2005, Light et al., 2000). Une autre forme de reconnaissance en mémoire épisodique est celle basée sur la familiarité, qui a lieu en l'absence de souvenirs propres au contexte d'encodage. La familiarité, contrairement à la recollection, semble moins affectée par l'âge (Light et al., 2000; Yonelinas et al., 2007) et pourrait être relativement préservée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (pour une revue, voir Simon & Bastin, sous presse). D'ailleurs, certains auteurs ont montré que les patients Alzheimer baseraient leur reconnaissance davantage sur ce type de mécanismes (Budson, Daffner, Desikan, & Schacter, 2000). Or, c'est la recollection que recrute le rappel d'associations, du moins lorsque celles-ci ne sont pas unifiées. Par opposition, le rappel d'items simples ou d'associations unifiées ou intégrées reposerait, quant à lui, davantage sur une récupération basée sur un jugement de familiarité (Yonelinas et al., 1999). Cela expliquerait pourquoi un rappel d'items unifiés serait mieux préservé des effets du vieillissement qu'un rappel d'associations (Yonelinas et al., 2007).

Cependant, peu d'études ont été réalisées sur l'effet positif du processus d'unification en mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. Certains auteurs (Bastin et al., soumis pour publication) ont cependant montré que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne bénéficieraient pas de cette amélioration en mémoire épisodique induite par l'unification. C'est donc à cette problématique que nous nous intéresserons dans le présent mémoire. Nous chercherons à évaluer l'intégrité du processus d'unification en mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer et, s'il s'avère effectivement altéré, à en comprendre la raison sous-jacente, démêlant ainsi l'influence des différents mécanismes impliqués dans ce processus et leur intégrité respective.

Nous nous concentrerons ici sur la thématique d'une intégration perceptive en mémoire épisodique. Le concept d'intégration perceptive peut être compris dans le sens de la création d'une entité unique ou d'un tout grâce à la conjonction de plusieurs informations visuelles (Graf & Schacter, 1989). Dans ce cadre, nous baserons notre étude sur une série de stimuli visuels. La problématique d'intégration perceptive est particulière dans le sens où elle ne peut être envisagée sans tenir compte de façon plus globale des processus perceptifs, qui semblent difficilement dissociables des processus mnésiques quant à leurs substrats neuronaux comme le montre une littérature de plus en plus vaste mais également sujette à controverses (Bussey & Saksida, 2002, 2005, 2007; Bussey, Saksida, & Murray, 2003).

Le fil conducteur permettant de faire le lien entre ces différents processus sera le rôle joué dans ceux-ci par le cortex périrhinal. Le cortex périrhinal est une région appartenant au lobe temporal médian, située dans la partie antérieure du gyrus parahippocampique, adjacent à la partie antérieure du cortex inféro-temporal (et en son sein, les aires TE/TEO) et recevant la plupart de ses inputs des aires visuelles (Eichenbaum, 2006; Suzuki & Amaral, 2004). Cette région s'avère être impliquée dans une grande partie des mécanismes sus-cités et pourrait ainsi avoir un rôle pivot dans les processus d'unification perceptive et les processus mnésiques (Bussey, Saksida, & Murray, 2005; Murray, Bussey, & Saksida, 2007).

Il est par ailleurs intéressant de remarquer que les changements cérébraux propres à la maladie d'Alzheimer sont caractérisés par une atrophie précoce des cortex périrhinal et entorhinal (Juottonen et al., 1998). Les hypothèses de la présente étude reposeront sur cette atrophie supposée du lobe temporal médian afin d'étudier le lien éventuel entre cette dernière et les performances des patients Alzheimer dans une tâche d'unification.

L'introduction théorique abordera les différentes fonctions cognitives qui nous intéresseront dans le cadre de ce travail. Nous commencerons ainsi par une brève description du fonctionnement de la mémoire épisodique et de son évolution avec le vieillissement normal et dans la maladie d'Alzheimer. Nous nous intéresserons ensuite plus précisément à la mémoire associative et, au sein de celle-ci, au processus d'unification. Nous verrons également l'évolution de ces fonctions dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer. Après avoir parlé d'unification, et puisque nous nous pencherons surtout ici sur le concept d'unification perceptive, nous aborderons ensuite rapidement le concept de la perception. Enfin, nous décrirons plusieurs modèles neuro-anatomiques de la mémoire épisodique et de la perception au sein du lobe temporal médian.

La partie pratique de ce mémoire présentera ensuite une étude visant à évaluer l'intégrité des processus d'unification perceptive en mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer au travers d'une tâche d'intégration de stimuli visuels fragmentés.

1. LA MALADIE D'ALZHEIMER

Un certain nombre d'effets observés dans le décours de la maladie d'Alzheimer peuvent se retrouver sous des formes moins prononcées chez des personnes âgées au cours du vieillissement normal. C'est le cas pour les modifications morphologiques du cerveau (Buée et Maurage, 2008) qui seront décrites ci-dessous (perte neuronale, dégénérescences neurofibrillaires, plaques ou autres lésions), comme également pour un déclin cognitif, notamment de la mémoire épisodique (le déclin d'autres fonctions cognitives lié au vieillissement est évidemment plus vaste mais ne sera pas abordé dans le cadre de ce mémoire qui se centrera sur le cas particulier de la mémoire épisodique). Cependant, la maladie d'Alzheimer présente des caractéristiques spécifiques qui la différencient d'un vieillissement normal. Il est par ailleurs important de préciser que le terme "maladie d'Alzheimer" (MA) sera utilisé tout au long de ce travail pour désigner spécifiquement les formes typiques de la maladie. Les formes atypiques ne seront quant à elles pas abordées dans ce cadre.

1.1. DÉFINITION

Brièvement, une définition que l'on pourrait donner de la maladie d'Alzheimer de façon très concise serait la suivante: "la maladie d'Alzheimer est une maladie qui cause une détérioration cognitive progressive. Elle est caractérisée par des plaques séniles, des dépôts β -amyloïdes et des lésions neurofibrillaires dans le cortex cérébral et la matière grise sous-corticale".

Le manuel de Merck, 19ème édition, 2011.

1.2. EPISTÉMOLOGIE ET PRÉVALENCE

D'un point de vue démographique, un constat s'impose de façon inexorable: notre époque est témoin d'un vieillissement global de la population occidentale. Ce vieillissement est accompagné de nombreuses maladies chroniques de diverses natures, et parmi elles, les démences (Helmer, 2014). On trouve au premier rang de celles-ci la maladie d'Alzheimer, qui est d'ailleurs une cause de mortalité en augmentation ces dernières années, avec un taux de progression de 35.3% entre 2000 et 2004 (Amouyel, 2008). Ce phénomène s'avère donc être une problématique de santé publique particulièrement importante.

Pourtant, des chiffres de prévalence et d'incidence spécifiques à la maladie d'Alzheimer sont difficiles à obtenir. En effet, la plupart des études portent sur les démences de façon globale, la maladie d'Alzheimer représentant environ 70% de ces dernières (Amouyel, 2008). Il faut également

tenir compte du fait que le diagnostic de démence n'est pas systématiquement posé (seule une démence sur deux serait diagnostiquée, comme le rapporte Helmer (2014)). Helmer (2014) identifie plusieurs raisons à cela: la difficulté du diagnostic, un contexte fréquent de comorbidité avec d'autres troubles ou l'absence de traitement curatif qui peut poser la question de l'intérêt du diagnostic (Helmer, 2014).

En 2005, une commission internationale de la maladie d'Alzheimer (Alzheimer's Disease International; ADI) a réuni un jury d'experts afin d'atteindre un consensus quant aux chiffres d'incidence et de prévalence de la maladie. Selon ces experts, il y avait 24,3 millions de personnes de 60 ans et plus atteintes de démence en 2001, il y en aurait 42,3 millions en 2020 et 81,1 millions en 2040. Cette prévalence globale a été par la suite réévaluée pour la révision de l'étude de 2010 "Global Burden of Disease" (GBD) qui a estimé à l'aide d'une méta-analyse de 147 études à 35,6 millions le nombre de personnes atteintes de démence dans le monde en 2010. Tout comme l'étude de l'ADI (2005), l'étude GBD (2010) suggère que ce nombre pourrait doubler tous les 20 ans et ainsi atteindre 65,7 millions en 2030 et 115,4 millions en 2050. Selon ces études, les régions où le plus d'individus ont été diagnostiqués comme étant atteints de démence sont l'Europe occidentale, l'Asie occidentale et l'Asie du Sud et l'Amérique du Nord. Cette estimation peut être illustrée comme dans la figure 1 ci-dessous.

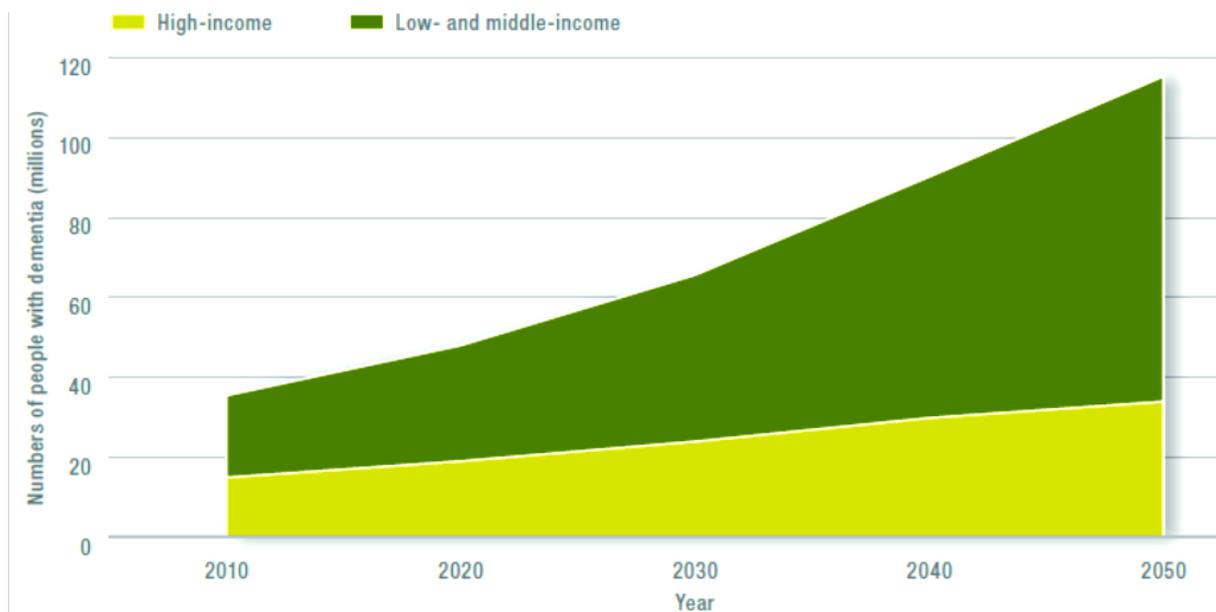


FIGURE 1 - CROISSANCE DU NOMBRE DE PERSONNES ATTEINTES DE DÉMENCE DANS LES PAYS À REVENU ÉLEVÉ, FAIBLE ET MOYEN

1.3. TROUBLES COGNITIFS

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par un déclin cognitif progressif et global (pour revue, voir Salmon & Bondi, 2009). Dans sa forme typique, à un stade léger, la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une atteinte précoce de la mémoire épisodique, qui s'étend progressivement à l'ensemble du fonctionnement cognitif dans les stades modérés et avancés de la maladie. Par ailleurs, il faut noter que les troubles cognitifs accompagnant la maladie peuvent se présenter sous des formes diverses et très hétérogènes parmi les patients Alzheimer (Salmon et al., 2009). Cela s'explique par l'importante hétérogénéité de localisation des modifications cérébrales présentées par les patients. Néanmoins, l'atteinte de certaines fonctions cognitives telles que la mémoire épisodique, la mémoire de travail, la mémoire sémantique et le langage, les fonctions exécutives, l'attention, le raisonnement abstrait et les habiletés visuo-spatiales (Salmon & Bondi, 2009) semble particulièrement représentative de la maladie et se trouve souvent à l'avant-plan du tableau clinique des patients Alzheimer. Une revue exhaustive des troubles cognitifs liés à la maladie d'Alzheimer serait trop extensive pour être incluse dans ce mémoire, et nous nous concentrerons ainsi sur un trouble majeur lié à la maladie, celui touchant la mémoire épisodique, qui sera détaillé plus bas.

1.4. NEUROPATHOLOGIE

Les deux caractéristiques principales de la maladie d'Alzheimer, qui peuvent également accompagner le vieillissement normal mais sont plus prononcées et s'avèrent pathologiques dans le premier cas, sont les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques amyloïdes (Ballard et al., 2011). Ces lésions pathologiques sont associées à des processus inflammatoires neuronaux qui entraînent une dysfonction puis une dégénérescence neuronale.

a) DÉGÉNÉRESCENCES NEUROFIBRILLAIRES

Les dégénérescences neurofibrillaires sont constituées de protéines tau (*tubulin associated unit*) dites "microtubule-associated" (MAP), qui ont la particularité de réguler la stabilité des microtubules selon leur état de phosphorylation. Alors que dans un cerveau sain, les protéines tau contiennent en moyenne deux ou trois groupements phosphates, elles en contiennent entre cinq et neuf dans le cerveau d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer. Dans la maladie d'Alzheimer, ces protéines tau sont donc anormalement (hyper)phosphorylées, rendant leur liaison aux microtubules plus difficile et compromettant ainsi la fonction normale de la protéine et la stabilité des microtubules.

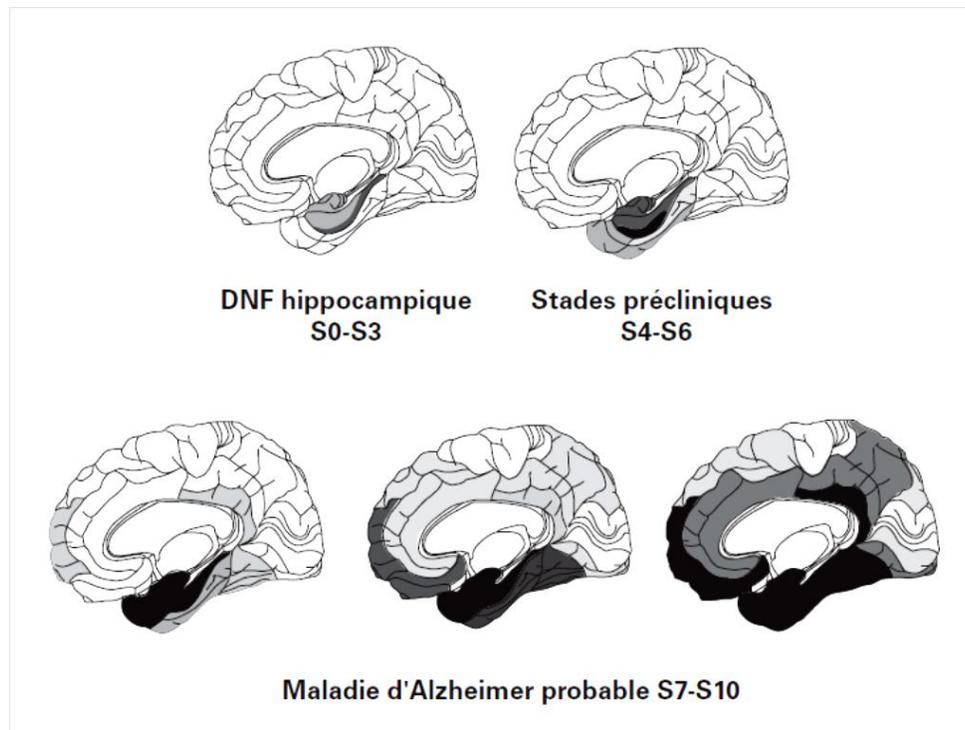


FIGURE 2- CHEMIN SÉQUENTIEL ET HIÉRARCHISÉ DE LA DÉGÉNÉRESCENCE NEUROFIBRILLAIRE QUI COMMENCE EN RÉGION HIPPOCAMPIQUE AU NIVEAU DU CORTEX TRANSENTORHINAL (EN PREMIER LIEU DANS LE CORTEX ENTORHINAL (S1) PUIS LE CORTEX PÉRIRHINAL (S2) ET L'HIPPOCAMPE (S3). ELLE S'ÉTEND ENSUITE AU CORTEX TEMPORAL (S4-S6) PUIS AUX RÉGIONS ASSOCIATIVES POLYMODALES (S7) ET, DANS LES CAS LES PLUS GRAVES, AUX AIRES SENSORIELLES PRIMAIRES (S10)

La dégénérescence neurofibrillaire suit les voies de connexions intra-corticales, en passant de la formation hippocampique (le cortex entorhinal, parahippocampique puis hippocampique) vers le cortex temporal puis les aires corticales associatives et, dans les cas les plus sévères, s'étend jusqu'aux régions primaires motrices et sensibles (Govaerts, Schoenen, & Bouhy, 2007). Une description schématique de la progression de ces dégénérescences dans la maladie d'Alzheimer peut être trouvée dans la figure 2 ci-dessus.

b) PLAQUES AMYLOÏDES

Les plaques amyloïdes sont quant à elles des dépôts extracellulaires de substance amyloïde. Les substances amyloïdes sont composées de peptides ou de protéines insolubles amyloïde-bêta ($A\beta$). Ces peptides ($A\beta 1-40$ et $A\beta 1-42$ selon le nombre d'acides aminés) sont issus du clivage de leur protéine précurseur (APP). L'APP est clivée par deux enzymes principales, la bêta et la gamma-sécrétase, qui libèrent les extrémités du peptide, ainsi que par une enzyme alpha-sécrétase alternative qui intervient au milieu de la séquence $A\beta$. Le peptide $A\beta 1-42$ crée plus facilement des agrégats -et est augmenté de façon sélective dans la maladie- que son isoforme. Ces peptides adoptent de façon anormale une structure qui les rend hydrophobes et neurotoxiques et qui s'avère particulièrement résistante au mécanisme de métabolisme des protéines par les enzymes. Les peptides $A\beta$ auront ainsi davantage tendance à s'accumuler sans pouvoir être éliminés.

La distribution topographique des dépôts amyloïdes se concentre principalement au niveau du cortex et de la substance blanche immédiatement sous-corticale du cortex visuel, du cortex frontal et du cortex pariétal associatif.

Les dégénérescences neurofibrillaires ainsi que les plaques amyloïdes sont illustrées dans la figure 3 ci-dessous.

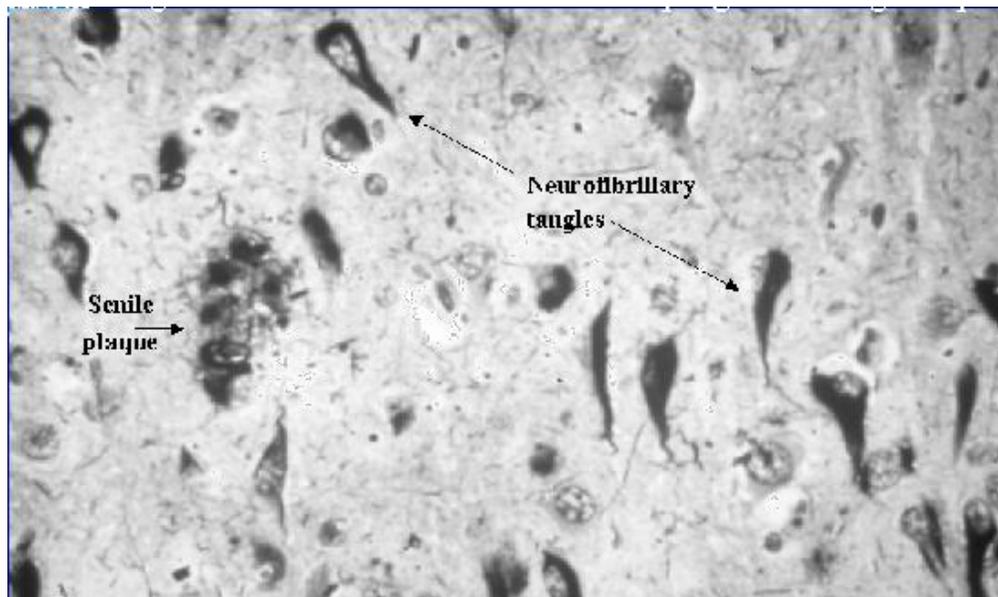


FIGURE 3 - PLAQUES AMYLOÏDES (À GAUCHE) ET DÉGÉNÉRESCENCES NEUROFIBRILLAIRES (À DROITE)

La classification de Braak et Braak (1991), visant à regrouper les patients en groupes cohérents, se base sur la présence ou l'absence de dégénérescences neurofibrillaires et dans une moindre mesure de plaques amyloïdes, leur extension topographique dans le cortex cérébral et une semi-quantification des lésions pour distinguer six stades dans lesquels les patients peuvent être répartis. Les six stades se définissent comme suit:

- Stade 0: aucune lésion détectée dans des échantillons représentatifs de l'ensemble du cortex cérébral
- Stade I: présence de dégénérescences neurofibrillaires en faible quantité dans le cortex transentorhinal (couvrant le cortex périrhinal, le cortex entorhinal et le cortex parahippocampique)
- Stade II: présence plus nette de lésions dans le cortex transentorhinal avec un début d'extension de ces lésions à l'hippocampe
- Stade III: atteinte des cortex transentorhinal et entorhinal et atteinte modérée de l'hippocampe (secteur CA1)
- Stade IV: dégénérescences neurofibrillaires hippocampiques plus denses et lésions en plus faible quantité dans le cortex associatif; plaques diffuses systématiquement observées, forte probabilité de présence de plaques à cœur dense (60% des cas) et probabilité, bien que plus faible, de présence de plaques neuritiques (40% des cas).
- Stade V: lésions plus nombreuses du cortex associatif
- Stade VI: lésions du cortex sensoriel primaire

Les lésions constatées dans la maladie d'Alzheimer le sont aussi, bien qu'en plus faible quantité, dans le cerveau de certaines personnes âgées saines ne se plaignant d'aucun trouble cognitif. C'est le cas des deux premiers stades décrits dans cette classification (stades I et II). Les stades III et IV peuvent également être observés chez des personnes saines, mais se plaignant cependant de problèmes mnésiques. Enfin, les stades V et VI correspondent aux patients à un stade "moyen" à "avancé" de la maladie (Buée et Maurage, 2008). De plus, d'un point de vue cognitif, les premiers stades de la classification correspondent à un syndrome amnésique épisodique alors que les stades plus avancés sont associés à un syndrome aphaso-apraxo-agnosique et dysexécutif de la maladie au stade démentiel (Buée et Maurage, 2008).

1.5. BIOMARQUEURS ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Jusqu'il y a peu, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer était posé sur base de critères cliniques (McKhann et al., 1984) et restait seulement un diagnostic probable. Grâce à l'amélioration des connaissances concernant les mécanismes gouvernant la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer, ainsi qu'à l'évolution des techniques d'imagerie cérébrale, des biomarqueurs typiques de la maladie d'Alzheimer ont pu être mis en évidence. On entendra par le terme "biomarqueur" les indications diagnostiques fournies par l'ensemble des méthodes paracliniques comme les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positons (TEP), etc.

Plusieurs études de Dubois et al. (2007, 2014) ont réuni une série d'experts du domaine afin d'élaborer des critères de diagnostic permettant d'identifier la maladie dans ses stades les plus précoces et d'améliorer la précision du diagnostic au travers de l'entière du spectre de la maladie. Ce travail a permis d'isoler une série de biomarqueurs spécifiques à la maladie d'Alzheimer. Une première publication en 2007 distinguait quatre biomarqueurs caractéristiques, en plus de la description d'une atteinte précoce et significative de la mémoire épisodique depuis plus de six mois (isolée ou associée à d'autres changements cognitifs ou comportementaux) rapportée par le patient ou un proche avec une évolution progressive et des déficits à des tâches mnésiques ayant une forte spécificité pour la maladie d'Alzheimer telles que des tâches de rappel indicé avec un contrôle de l'encodage au test. Ces biomarqueurs caractéristiques sont les suivants (Dubois et al., 2007):

- la présence d'une atrophie du lobe temporal médian illustrée par une atrophie hippocampique, du cortex entorhinal ou de l'amygdale visible à l'IRM à l'aide d'une évaluation visuelle qualitative ou d'une analyse volumétrique quantitative par région d'intérêt;
- des biomarqueurs anormaux dans le liquide cérébro-spinal tels qu'une faible concentration du peptide $A\beta 1-42$, une concentration de protéines tau particulièrement élevée, une hyperphosphorylation des protéines tau ou une combinaison de ces trois phénomènes;
- un pattern spécifique de métabolisme du glucose réduit dans des régions temporo-pariétales bilatérales visible au travers d'un examen de neuroimagerie cérébrale de PET scan;
- une mutation autosomique dominante liée à la maladie d'Alzheimer dans la famille immédiate.

La présence de la combinaison de troubles mnésiques spécifiques à au moins un des biomarqueurs peut mener à un diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

L'avancée de la recherche a par la suite mené à un raffinement et une précision de ces derniers biomarqueurs et a permis aux auteurs d'en redéfinir trois principaux en 2014 (Dubois et al., 2014):

- une faible concentration du peptide A β 1-42 accompagnée d'une concentration particulièrement importante de T-tau (concentration de protéines tau totale) ou de P-tau (taux de phosphorylation des protéines tau) dans le liquide cérébro-spinal;
- une augmentation de la rétention des traceurs amyloïdes au PET scan;
- une mutation autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer (au niveau des gènes PSEN1, PSEN2 ou APP).

Il est toutefois important de noter que ces biomarqueurs sont établis de manière seulement provisoire, sont actuellement uniquement destinés à la recherche (notamment pour la sélection de patients dans les essais cliniques de nouveaux traitements médicamenteux) et sont susceptibles de continuer à évoluer avec l'avancée de la recherche dans le secteur.

1.6. EN RÉSUMÉ

En bref, nous retiendrons principalement de cette section les stades de Braak et Braak (1991) décrits ci-dessus et surtout, la progression de la neuropathologie liée à la maladie d'Alzheimer, du cortex transentorhinal, couvrant les cortex périrhinal, entorhinal et parahippocampique, vers l'hippocampe, puis s'étendant dans les régions temporales et les aires associatives ainsi que, dans les cas les plus graves, le cortex sensoriel primaire. Comme nous allons le voir dans les sections suivantes, ces modifications cérébrales ont des conséquences importantes sur le fonctionnement cognitif des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et notamment au niveau de la mémoire épisodique, de la mémoire associative et de la perception, que nous détaillerons.

2. LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

2.1. DÉFINITION

La mémoire épisodique fait partie d'un module plus général de mémoire dite "déclarative" ou "explicite". Elle englobe l'encodage, le stockage et la récupération de souvenirs d'événements personnellement vécus, associés à leur contexte d'encodage spatio-temporel. Une caractéristique de ce système de mémoire est la capacité à revivre des souvenirs personnels grâce à un "voyage mental dans le temps" (Tulving, 2002). L'étude de ce type de mémoire est particulièrement intéressante dans le cadre du vieillissement normal et pathologique puisqu'un déclin en mémoire épisodique apparaît avec le vieillissement physiologique et est un symptôme inaugural et prédominant caractéristique de la maladie d'Alzheimer.

2.2. DÉCLIN ÉPISODIQUE DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

a) LES HYPOTHÈSES EXPLICATIVES

Différentes hypothèses ont été élaborées afin de tenter d'expliquer le phénomène de déclin épisodique dans le vieillissement normal. Selon Craik (1986), la baisse des performances mnésiques dans le vieillissement serait liée à une diminution des ressources attentionnelles disponibles pour initier et réaliser un traitement cognitif, les opérations d'encodage et de récupération étant particulièrement coûteuses en attention. L'hypothèse du ralentissement cognitif de Salthouse (1996) propose que la diminution de la vitesse de traitement contribue de façon importante au déclin des performances cognitives associé au vieillissement. Une autre hypothèse est celle dite "exécutivo-frontale", qui suggère que le déclin des performances mnésiques pourrait s'expliquer par une altération des fonctions exécutives, sous-tendues par le fonctionnement des régions frontales (Raz, 2000). Enfin, il existe également une hypothèse de déficit associatif (Naveh-Benjamin, 2000) qui suggère que le déclin en mémoire épisodique dans le vieillissement soit lié à une difficulté des sujets âgés à créer et à récupérer des associations entre les événements ou les items et le contexte dans lequel ceux-ci sont apparus à l'encodage. Cette hypothèse sera abordée plus en profondeur dans la section 3.2 traitant de la mémoire associative.

Dans la maladie d'Alzheimer, le déclin est bien plus prononcé par rapport à celui constaté dans le vieillissement normal. Il se présente sous la forme d'une amnésie antérograde accompagnée d'une diminution de la reconnaissance et du rappel correct ainsi que, dans certains cas, d'une

augmentation du nombre d'intrusions lors du rappel, ou de fausses alarmes en reconnaissance (Abe et al., 2011; Budson et al., 2000). L'origine de cette amnésie antérograde est multidéterminée, et peut provenir tant de déficits à l'encodage, durant le stockage et à la récupération d'informations, que de déficits dans d'autres domaines du fonctionnement cognitif, comme les capacités de traitement sémantiques et visuo-perceptives (Collette et al., 2008).

b) L'ENCODAGE

L'encodage est la première étape de la mémorisation et est déterminante pour le bon déroulement des étapes suivantes, à savoir le stockage et la récupération (Taconnat et Isingrini, 2008). Un postulat concernant l'encodage en mémoire épisodique considère la qualité de celui-ci en fonction de la profondeur du traitement réalisé sur l'information (Craik et Lockhart, 1972). Selon ce postulat, il existe différents niveaux d'encodage d'une information: un encodage superficiel (de type structural) ou un encodage profond (de type sémantique). Un traitement plus profond permettrait la création d'une trace mnésique plus élaborée (c'est-à-dire basée sur les relations existant entre l'information à mémoriser et les détails contextuels périphériques) et plus résistante dans le temps. Ainsi, un déclin des performances en mémoire épisodique chez les sujets âgés pourrait s'expliquer par une diminution des ressources cognitives qui empêcherait la mise en place spontanée d'un traitement profond lors de l'encodage. Chez les sujets âgés sains, contrairement aux patients Alzheimer, ce déficit peut être atténué voir normalisé à l'aide d'une incitation à un encodage sémantique profond (La Sayette, Eustache & Desgranges, 2013), mais ces effets varient en fonction de la tâche utilisée lors de la récupération (Taconnat et Isingrini, 2008).

c) LE STOCKAGE

Le stockage d'informations, qui représente la capacité à maintenir en mémoire les informations préalablement encodées, est évalué en calculant le taux d'oubli entre deux sessions de récupération. Il semblerait qu'il n'y ait pas d'augmentation du taux d'oubli avec le vieillissement normal, surtout lorsque le délai entre encodage et récupération est court (La Sayette et al., 2013), mais l'oubli est davantage marqué lorsque le délai excède quelques heures (La Sayette et al., 2013). Dans la maladie d'Alzheimer, il semble clair que les patients ont des difficultés de stockage de l'information, puisqu'ils montrent une vitesse d'oubli particulièrement rapide (Collette et al., 2008).

La récupération est quant à elle particulièrement affectée par le vieillissement. Elle est évaluée en laboratoire classiquement à l'aide de tâches de rappel libre, de rappel indicé et de reconnaissance, qui varient quant à leur demande sur la mise en place de stratégies spontanées de récupération. Ainsi, le rappel indicé et la reconnaissance font intervenir des processus associatifs censés activer automatiquement la trace des items en mémoire alors que les tâches de rappel libre font davantage appel à des processus stratégiques et contrôlés de reconstruction de l'épisode d'apprentissage. On assiste au cours du vieillissement normal à une diminution de la performance en mémoire épisodique dans ces trois types de rappel. Cependant, l'effet de l'âge est particulièrement marqué dans les épreuves de rappel libre (Taconnat et Isingrini, 2008) alors que les données concernant la reconnaissance peuvent être contradictoires (Taconnat et Isingrini, 2008). Le déclin lié au vieillissement est surtout marqué lorsqu'on évalue la reconnaissance en incluant le nombre de fausses reconnaissances dans la mesure, et il semblerait que ces fausses reconnaissances reflètent une caractéristique essentielle de l'effet du vieillissement sur la mémoire (Taconnat et Isingrini, 2008).

Chez les patients Alzheimer, une performance altérée en comparaison de celle des personnes âgées saines est constatée en reconnaissance et en rappel indicé, avec une atteinte plus marquée en ce qui concerne le rappel libre, suggérant qu'il est plus difficile pour les patients de mettre en place des stratégies de récupération efficaces et qu'il leur est également difficile de compenser ces déficits stratégiques de récupération par la mise en place de processus associatifs plus automatiques, contrairement aux personnes âgées saines (Collette et al., 2008).

2.3. PROCESSUS DE RECONNAISSANCE

Les résultats divergents mentionnés ci-dessus concernant les effets du vieillissement sur les performances en reconnaissance pourraient s'expliquer par le fait que les tâches de reconnaissance dépendraient à des degrés variables de l'intervention de deux processus distincts, à savoir la recollection et la familiarité. Selon les modèles classiques en deux processus de reconnaissance, une récupération de type "recollection" correspond au rappel conscient et contrôlé de l'information dans son contexte spatio-temporel d'encodage, alors que le rappel basé sur un sentiment de familiarité est un processus plus automatique de reconnaissance d'une information-cible en l'absence de rappel conscient du contexte d'encodage.

De nombreuses données expérimentales soutiennent l'idée que la familiarité et la recollection sont des processus distincts et dissociables (pour revue, voir Yonelinas, 2002). En effet, plusieurs études ont montré que la recollection et la familiarité sont influencées de manière différente par plusieurs variables (profondeur de l'encodage, vitesse de réponse, division de l'attention à l'encodage et à la récupération, changement de modalité,...) (pour une revue, voir Yonelinas, 2002). De plus, ces deux types de processus sont également associés à des corrélats cérébraux différents (Yonelinas, 2002). En effet, les données actuelles soulignent la contribution des régions hippocampiques et parahippocampiques dans le processus de recollection alors que la familiarité serait sous-tendue par le cortex périrhinal (Eichenbaum, Yonelinas, & Ranganath, 2007). Enfin, la recherche en neuropsychologie a suggéré qu'une amnésie suite à une lésion hippocampique a un impact plus important sur les processus de recollection que sur la familiarité (Aggleton et al., 2000), alors que d'autres cas accompagnés d'une atteinte sélective du cortex périrhinal montrent une meilleure préservation des processus de recollection que de ceux de familiarité (Bowles et al., 2007). Ceci indique donc que la familiarité est fonctionnellement distincte de la recollection et est sous-tendue par des régions cérébrales différentes.

2.4. PARADIGMES D'ÉVALUATION DE LA RECOLLECTION ET DE LA FAMILIARITÉ

Les paradigmes utilisés pour évaluer la contribution de la recollection et de la familiarité dans les tâches de reconnaissance sont l'analyse des courbes ROC (Yonelinas, 1994), la procédure de dissociation des processus (Jacoby, 1991), et le paradigme remember/know (R/K) (Gardiner & Java, 1990; Tulving, 1985). Nous ne décrivons ici que le paradigme R/K, qui est celui que nous avons utilisé dans le cadre de notre étude.

Les tâches utilisant le paradigme remember/know demandent aux participants d'estimer eux-mêmes si leur réponse se base sur une récupération des détails du contexte d'encodage (réponse "remember") ou sur un sentiment de familiarité, en dehors de tout accès à l'information relative au contexte d'apprentissage (réponse "know"). Précisément, Gardiner et Java (1990) décrivent une réponse "remember" ou de "recollection consciente" comme la capacité à retrouver consciemment certains aspects de l'épisode de la phase d'étude et de la façon dont celle-ci a été vécue: l'apparence physique du stimulus, la façon dont il a été présenté, ce que l'on a pensé ou fait lors de la présentation du stimulus ou autre chose que l'on a pu remarquer à ce moment. Les réponses "know" sont quant à elles décrites comme la reconnaissance d'un stimulus étudié accompagnée d'une

incapacité à récupérer quoi que ce soit concernant sa présentation, la façon dont elle a eu lieu ou dont cela a été vécu. Enfin, les sujets ont parfois la possibilité de répondre par une troisième option qui est la réponse "guess". Cette réponse permet aux participants de signaler lorsqu'ils ont deviné avoir vu un item (Yonelinas, 2002). Cette réponse pourrait refléter un jugement incertain basé sur une familiarité faible mais peut également représenter des inférences qui ne sont pas directement liées au souvenir (Yonelinas, 2002).

2.5. RECOLLECTION ET FAMILIARITÉ DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

D'après les données actuelles, il semblerait que le vieillissement soit accompagné par une diminution de réponses liées à la recollection (La Sayette et al., 2013), alors que le nombre de réponses de familiarité serait davantage résistant aux effets liés à l'âge (La Sayette et al., 2013). Cela suggère un déclin principalement au niveau de la reconstruction de souvenirs épisodiques associant les détails contextuels à l'information cible (Taconnat et Isingrini, 2008). Les personnes âgées auraient donc davantage tendance à mettre en place des processus de reconnaissance basés sur la familiarité, bien qu'ils tendent tout de même à privilégier une stratégie basée sur la recollection en cas d'encodage sémantique profond (La Sayette et al., 2013) ou de récupération indicée (Taconnat et Isingrini, 2008). Dans le paradigme remember/know présenté ci-dessus, ces effets s'illustrent par une diminution du nombre de réponses "remember" alors que le nombre de réponses "know" resterait stable, voire aurait tendance à augmenter chez les personnes âgées (Taconnat et Isingrini, 2008).

En ce qui concerne les effets de la maladie d'Alzheimer sur la contribution des processus de recollection et de familiarité, bien que la plupart des études mettent en évidence une altération de la recollection (Adam, Van der Linden, Collette, Lemauvais, & Salmon, 2005; Ally, Gold, & Budson, 2009; Bastin, Kerrouche, Lekeu et al., 2010; Gallo et al., 2004; Genon et al., 2013; Wolk, Mancuso, Kliot, Arnold, & Dickerson, 2013), les résultats sont plus mitigés pour les processus liés à la familiarité. Alors que certaines études la rapportent comme étant préservée (Adam et al., 2005; Bastin et al., 2010; Genon et al., 2014), d'autres études montrent des altérations de ce processus également dans la maladie d'Alzheimer (Gallo et al., 2004; Hudon, Belleville, & Gauthier, 2009; Wolk et al., 2013). Certains auteurs (Didic et al., 2011) parlent même d'une altération précoce dans la maladie d'Alzheimer de la reconnaissance "context-free", ou, autrement dit, basée sur la familiarité. Dans la tâche de remember/know à laquelle nous nous intéresserons particulièrement,

les réponses recollectives sont altérées dans la maladie d'Alzheimer alors que les réponses basées sur un sentiment de familiarité semblent généralement préservées (pour revue, voir Simon & Bastin, sous presse).

Selon Simon et Bastin (sous presse), les divergences dans les résultats observés seraient principalement dues à des différences méthodologiques au sein des études. Ces auteurs font l'hypothèse que la familiarité serait une fonction complexe sous-tendue par divers mécanismes pouvant être sélectivement altérés au cours de la maladie.

2.6. EN RÉSUMÉ

En résumé, nous voyons qu'un déclin de la mémoire épisodique survient au cours du vieillissement normal, accompagné d'une diminution de la contribution du processus de recollection en comparaison du processus de familiarité. Cependant, ce déclin peut être normalisé sur incitation à un encodage profond des informations (La Sayette et al., 2013), ou en présence d'indices lors de la récupération (Taconnat et Isingrini, 2008). Ce déclin épisodique est également constaté dans le cas de la maladie d'Alzheimer de façon évidemment plus marquée que dans le vieillissement normal, avec, chez les patients Alzheimer, contrairement aux personnes âgées saines, une difficulté à mettre en place des processus stratégiques de récupération de l'information ou encore à induire une récupération par la mise en place de processus associatifs (La Sayette et al., 2013). Cela s'illustre par une altération du processus de recollection (Simon et Bastin, sous presse), ainsi que des données mitigées quant à la reconnaissance basée sur un sentiment de familiarité (Simon et Bastin, sous presse).

3. LA MÉMOIRE ASSOCIATIVE ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

3.1. DÉFINITION

L'encodage au sein de la mémoire épisodique se fait de façon associative, formant un lien entre les différents éléments composant l'événement ou entre le concept encodé en mémoire et son contexte spatio-temporel (mémoire de la source). On distingue ainsi au sein de la mémoire épisodique la mémoire pour l'information-cible et la mémoire contextuelle ou mémoire de la source (Chalfonte & Johnson., 1996). La mémoire associative permet donc de créer un lien entre l'information-cible et son contexte spatio-temporel. Etant donné ce fonctionnement associatif de la mémoire épisodique, lors du rappel, la récupération d'un élément composant le souvenir peut indiquer le rappel des éléments associés et ainsi réactiver, entièrement ou en partie, le souvenir.

La mémoire associative peut être subdivisée selon les différents types d'associations qu'elle comprend (Mayes, Montaldi, & Migo, 2007). On distingue donc des associations intra-item (entre différents éléments formant un même item), aussi connues sous le nom d'unification, des associations inter-items, créées au travers de différentes modalités sensorielles ou permettant de lier des items temporellement ou spatialement (par exemple, des associations entre un visage et un nom ou entre un objet et une localisation spatiale), ou des associations inter-items entre des informations de même type ou étant très similaires comme des paires de mots ou des visages (Mayes et al., 2007).

L'évaluation de la reconnaissance associative implique typiquement la présentation de paires de stimuli lors d'une phase d'étude (par exemple: "chien-boîte"; "maison-banane"), et une discrimination subséquente entre les paires intactes, des paires recombinaées (comprenant des items encodés séparément lors de l'encodage comme par exemple "chien-maison") et de nouvelles paires. Dans le cas des paires recombinaées, il est donc nécessaire de récupérer non seulement les items, mais aussi leur cooccurrence. Ce paradigme de comparaison de la mémoire pour des items individuels et de la mémoire pour des associations implique donc le postulat selon lequel la reconnaissance d'associations est sous-tendue par le processus de recollection alors que la reconnaissance d'items simples pourrait être soutenue par la recollection mais aussi par la familiarité (Yonelinas, 2002). En cas d'altération des processus de recollection, le rejet d'une paire recombinaée devrait être plus difficile pour les participants. Par contre, l'acceptation d'une paire

intacte peut être sous-tendue soit par un processus de recollection de l'association, soit par un sentiment de familiarité vis-à-vis des deux items.

La familiarité semble donc être spécifique à la mémoire des items, opérant principalement sur des éléments bien intégrés de l'information qui sont analysés avec un haut degré de cohérence et d'intégration interne, comme c'est également le cas pour les associations intra-item (unifiées en un item), alors que les associations non-unifiées d'items manquent d'un degré d'intégration comparable quant à la cohérence de celles-ci et requièrent donc la mise en place d'un processus de recollection lors du rappel. Il est important de noter que la familiarité ne pourrait pas être mise en place pour le rappel d'associations non-unifiées puisque, par définition, elle ne fournit pas d'information contextuelle concernant les relations entre les éléments (Rhodes & Donaldson, 2007).

3.2. DÉCLIN ASSOCIATIF DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

L'effet du vieillissement sur le déclin des performances en mémoire épisodique serait particulièrement marqué au niveau de la mémoire associative (pour revues, voir Old & Naveh-Benjamin, 2008; Spencer & Raz, 1995), notamment en ce qui concerne la mémoire de la source donnant accès aux informations liées au contexte d'encodage spatio-temporel qui caractérisent les souvenirs épisodiques. En effet, le résultat le plus consistant observé au travers des études menées sur le sujet est celui d'un déclin de la mémoire associative contrastant avec une reconnaissance d'items simples intacte (Old & Naveh-Benjamin, 2008; Spencer & Raz, 1995).

a) LE VIEILLISSEMENT NORMAL

Spencer et Raz (1995), mais également Old et Naveh-Benjamin (2008) ont notamment montré dans leur méta-analyse respective que les effets de l'âge sur la mémoire associative entre des items, entre des items et des localisations ou entre des items et les caractéristiques perceptives de leur contexte d'apparition étaient plus importants que sur la mémoire pour les items simples (par exemple, un mot ou une image). Ils en ont conclu que les effets de l'âge sont significativement plus importants pour la mémoire du contexte que pour celle du contenu. Chalfonte et Johnson (1996) constatent quant à elles que les personnes âgées ont des performances mnésiques comparables à celles des sujets jeunes pour des items simples comme des objets ou des couleurs, mais que leur performance s'avère plus pauvre lorsqu'il s'agit de lier ces deux types d'informations en mémoire, suggérant d'une part une distinction entre la mémoire pour des items simples et celle pour les associations entre ces items, et d'autre part que ces deux types de mémoire seraient affectés différemment par le

vieillesse. Dans le même ordre d'idées, en comparaison des performances mnésiques pour des items simples, on constate un déclin des performances en mémoire avec le vieillissement pour les associations entre des items ou entre un item et les caractéristiques perceptives appartenant à son contexte d'apparition (Naveh-Benjamin, 2000), pour les associations de visages ou visages-localisation (Bastin & Van der Linden, 2005), pour des paires nom-visage (Naveh-Benjamin et al., 2004) et pour des paires d'images (Naveh-Benjamin, Hussain, Guez, & Bar-On, 2003). Il faut également préciser qu'une récente étude de Troyer, D'Souza, Vandermorris et Murphy (2011) a suggéré que ces déficits en mémoire associative n'ont pas la même ampleur selon le type d'associations formées et sont plus importants pour les associations entre des items différents en comparaison d'associations entre des items du même type. Mayes et al. (2004, 2007) ont suggéré la possibilité d'une distinction plus subtile concernant les processus recrutés lors de la reconnaissance d'associations selon le type d'associations à rappeler, qui pourrait expliquer ce phénomène. Ces auteurs proposent ainsi une contribution plus importante de la recollection dans la reconnaissance d'associations entre des items différents alors que la reconnaissance d'associations entre des items de même type pourrait être réalisée plus facilement par le biais de la familiarité, tout comme la reconnaissance d'associations intra-item ou unifiées.

Ce déficit en mémoire associative lié au vieillissement est caractérisé par une difficulté à implémenter spontanément des stratégies associatives efficaces (Naveh-Benjamin, Brav, & Levy, 2007). En effet, sous certaines conditions, ce déclin peut être atténué, voire disparaître. C'est le cas par exemple lorsqu'il s'agit d'encoder un matériel relié sémantiquement (Naveh-Benjamin, Craik, Guez, & Kreuger, 2005; Naveh-Benjamin et al., 2003; Patterson, Light, Van Ocker, & Olfman, 2009), minimisant ainsi le besoin de mise en place de stratégies d'encodage en fournissant un cadre pour l'apprentissage. L'effet de l'âge en mémoire associative est également atténué lorsque l'apprentissage se fait de manière incidente plutôt qu'intentionnelle (Chalfonte & Johnson, 1996; Naveh-Benjamin, 2000), ou lorsqu'un encodage relationnel profond est induit par une stratégie d'encodage par génération d'une phrase (Naveh-Benjamin et al., 2007).

b) IMPACT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Dans la maladie d'Alzheimer, le déclin associatif est plus prononcé que dans le vieillissement normal (Wolk, Signoff, & DeKosky, 2008). Gallo et al. (2004) ont par exemple montré, dans une tâche d'associations de mots non-reliés, un taux de fausses alarmes plus important chez les patients Alzheimer que chez les sujets âgés contrôle. Ils expliquent cet effet par une altération du processus de recollection, pourtant nécessaire afin de récupérer la cooccurrence de deux items et ainsi rejeter les paires recombinaisons qui ont tendance à susciter la familiarité. Swainson et al. (2001) ont quant à eux montré une altération de l'apprentissage d'associations entre des items et leur localisation spatiale chez les patients Alzheimer. De plus, Sperling et al. (2003) ont réalisé une étude en IRM fonctionnelle (IRMf) montrant que le pattern d'activation lors de l'encodage de nouvelles associations est altéré différenciellement chez les patients Alzheimer en comparaison de sujets âgés sains, avec, notamment, une activation plus faible au niveau de la formation hippocampique en comparaison de participants âgés sains, mais une activation plus importante dans des régions pariétales médianes ainsi qu'au niveau du cortex cingulaire postérieur.

L'altération quant à l'apprentissage d'associations semble donc se retrouver tant dans le vieillissement normal que dans la maladie d'Alzheimer. Cependant, étant donné la localisation des atteintes corticales et sous-corticales propres à la maladie d'Alzheimer, le pattern d'altération quant à la mémoire associative est différent de celui rencontré dans le vieillissement normal, et est accompagné par un taux de fausses alarmes particulièrement élevé, signalant un déficit au niveau des processus de recollection.

3.3. UNIFICATION

a) DÉFINITION

L'unification est un concept qui a été défini par Graf et Schacter (1989) comme une condition dans laquelle deux items ou plus qui étaient précédemment séparés ont été représentés comme une seule entité. Il s'agit donc de fusionner les caractéristiques présentes au sein d'un ou plusieurs items afin de créer à partir de celles-ci une représentation d'un tout unifié, une entité fonctionnelle unique d'ordre plus élevé qui est maintenue comme telle en mémoire. Ce processus peut s'exprimer comme étant le résultat de la perception d'un lien structurel ou d'une cohérence entre les éléments de différents stimuli ou entre des stimuli connectés qui sont analysés simultanément (Graf & Schacter, 1989). Ce phénomène d'unification peut être illustré, à un niveau perceptif, par les lois de la Gestalt qui gouvernent la perception et qui organisent et donnent du sens aux caractéristiques visuelles du

monde en permettant l'unification de ces caractéristiques en objets. De plus, le processus d'unification peut également avoir lieu à un niveau conceptuel (Miller, 1956). Dans ce cas, la sémantique permettrait la création d'un lien unifié entre des éléments non-reliés. Ainsi, un moyen de favoriser l'unification serait d'utiliser les relations sémantiques préexistantes entre les items ou les associations entre ceux-ci dans leur usage courant, comme l'ont fait Rhodes et Donaldson (2007) dans leur étude avec des associations de paires de mots de type "violon-guitare" ou "brise-lame". L'avantage d'un encodage des informations au moyen de l'unification provient du fait que la réactivation d'un seul des composants analysés permet la réactivation du souvenir unifié entier (Graf & Schacter, 1989; Mayes et al., 2007; Quamme, Yonelinas, & Norman, 2007).

Staresina et Davachi (2010) ont mis au point une tâche intéressante afin d'évaluer ce processus d'unification en modulant la charge ou la demande pesant sur celui-ci tout en contrôlant la quantité et/ou la nouveauté des informations conceptuelles liées aux stimuli présentés. Cette tâche comporte ainsi trois conditions d'encodage, dans lesquelles la charge pesant sur les processus d'unification augmente progressivement. Dans une première condition, les items - des images d'objets - sont présentés dans une version intacte. Dans une autre condition, les items sont présentés sous une forme fragmentée en deux parties et il s'agit d'unifier les deux fragments composant l'item afin d'identifier l'objet représenté. Enfin, dans une dernière condition, les items sont présentés sous une forme fragmentée en quatre parties. S'ensuit un test de reconnaissance de type oui/non dans lequel les participants doivent reconnaître les items vus précédemment d'une série de distracteurs.

b) PROCESSUS DE RECONNAISSANCE SUITE À L'UNIFICATION

Contrairement aux associations entre différents items qui nécessitent une reconnaissance basée sur la recollection, il semblerait que la familiarité puisse sous-tendre le type de reconnaissance associative dans lequel les items sont unifiés. Cette idée a été proposée par Yonelinas (2002) qui considérait que le rappel d'associations et ainsi, la mémoire de la source, ne pouvait être sous-tendu que par la recollection, sauf si ces associations étaient encodées de façon à promouvoir leur unification. En effet, les conditions qui encouragent l'encodage d'items séparés de façon unifiée permettent à la familiarité de sous-tendre la récupération car les représentations combinées suscitent un sentiment de familiarité vis-à-vis de la paire ayant été encodée comme un seul item. Yonelinas et al. (1999) notamment ont montré une contribution significative de la familiarité et de la recollection dans la reconnaissance de visages lorsque ceux-ci avaient été présentés à l'endroit, permettant une intégration holistique des traits, alors que lorsque ces visages étaient présentés à

l'envers, empêchant l'intégration holistique, la reconnaissance était accompagnée uniquement de recollection. Les effets de l'unification ont été également mis en avant dans des études utilisant les corrélats en potentiel évoqué (ERP) de la familiarité et de la recollection (Diana, Van den Boom, Yonelinas, & Ranganath, 2011). Ces études ont par exemple été réalisées sur base de paires de mots reliés par des associations pré-existantes (par exemple: "traffic-jam", Rhodes & Donaldson, 2007, 2008) ou sur base de paires de mots non-reliés mais associés sur la base sémantique d'une définition (par exemple: "pomme-fumée ": un fruit qui mûrit au-dessus des flammes), ou encore en évaluant la mémoire de la couleur présentée en arrière-plan d'un objet suite à une instruction demandant d'imaginer mentalement l'objet dans la couleur afin de favoriser une stratégie d'unification entre l'objet et la couleur à l'encodage (Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2008). Ces études ont permis de montrer que les corrélats ERP caractéristiques de la familiarité étaient présents pour ces conditions, mais pas pour les conditions dans lesquelles les associations n'étaient pas unifiées.

Ce processus d'unification prend tout son intérêt lorsque l'on considère son bénéfice évident dans le cas de patients amnésiques faisant preuve d'une sévère altération au niveau de la recollection mais ayant une familiarité relativement préservée. En effet, ces patients montrent un avantage mnésique pour les informations ayant été encodées sous la consigne d'unification en comparaison d'associations entre des informations encodées sous une forme non-unifiée (Quamme et al., 2007; Ryan et al., 2013). L'ensemble de ces données soutient l'hypothèse selon laquelle l'association entre des éléments bien intégrés ou unifiés permettrait à la reconnaissance de reposer sur un sentiment de familiarité.

c) LES HYPOTHÈSES EXPLICATIVES

Il existe plusieurs interprétations théoriques à cet effet d'unification. Selon l'explication basée sur les coûts et les bénéfices (Rhodes et Donaldson, 2008; Mayes et al., 2007), le processus d'unification entre plusieurs items permet la création d'une représentation unique et holistique en mémoire qui est perçue et rappelée comme une seule et même entité. Selon cette théorie, une fois unifiée, l'entité est disponible en mémoire et accessible facilement au sentiment de familiarité lors de la récupération. Les items individuels qui la composent seraient par contre moins facilement accessibles. Dans ce sens, l'unification devrait induire un coût important à la tentative de récupération des composants individuels du tout unifié. Les items encodés sous condition d'unification seraient moins disponibles à un niveau individuel en comparaison d'items individuels

non-unifiés. Dans ce cas, la reconnaissance des composants individuels du tout unifié ne pourra pas se baser sur la familiarité et le processus de recollection devra dès lors être mis en place afin de récupérer les éléments individuels composant l'unification, avec un coût plus important également.

Il existe également une autre interprétation théorique basée uniquement sur les bénéfices du processus d'unification selon laquelle ce processus permet de créer non seulement une représentation unifiée mais également des représentations individuelles de chacun des éléments composant l'association. Ainsi, Yonelinas et al. (1999) considèrent que si deux items sont encodés ensemble sous forme d'un tout cohérent, alors ce tout, mais également chacun de ses constituants, pourraient augmenter le sentiment de familiarité. On déduit donc de cette vision que les représentations des items individuels formant une paire, ainsi que la représentation de l'entité unifiée sont toutes accessibles lors de la récupération. La récupération de l'un ou l'autre constituant de la paire ne devrait donc pas représenter un coût plus important que celui de la récupération de la représentation unifiée ou de la représentation d'items individuels non-unifiés puisque sous les deux types de conditions d'encodage, les représentations individuelles seraient facilement accessibles en mémoire et pourraient ainsi susciter un sentiment de familiarité (Pilgrim, Murray, & Donaldson, 2012).

Cependant, les résultats issus d'études comportementales ne permettent pas réellement de départager ces deux hypothèses (Pilgrim et al., 2012). De même, la plupart des résultats d'imagerie cérébrale sont consistants avec les deux explications puisqu'ils mettent en évidence un *bénéfice* du processus d'unification dans la reconnaissance associative en comparaison d'items non-unifiés. L'étude de Pilgrim et al. (2012) sur base d'ERPs a cependant mis en évidence un coût à la récupération d'items faisant part d'une représentation unifiée qui réduirait la mise en place du processus de familiarité. Ces résultats iraient donc dans le sens de la théorie des coûts et bénéfices de l'unification, rejetant celle de Yonelinas et al. (1999) sur base unique des bénéfices.

Par ailleurs, une remarque doit être faite quant au processus d'unification. En effet, il n'existe pas de critère objectif pour évaluer dans quelle mesure une unification a effectivement été réalisée. A l'heure actuelle, la seule façon de déterminer l'efficacité de ce processus est d'utiliser des jugements subjectifs afin d'estimer de façon grossière si l'unification a été réalisée ou si un item a été encodé sous forme d'une association entre deux items (Montaldi et Mayes, 2010).

d) UNIFICATION DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

L'unification, contrairement à la mémoire associative, est résistante aux effets du vieillissement. Une absence d'effet du vieillissement, avec une performance aussi bonne chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, a par exemple été montrée dans une étude d'Edmonds et al. (2012) pour le rejet de visages non étudiés créés à partir de la recombinaison de traits de visages précédemment étudiés. Bastin et al. (2013) ont également montré que les participants âgés bénéficient significativement du processus d'unification dans leurs performances à une tâche de mémoire de la source en comparant une condition encourageant l'unification à l'encodage à une condition d'association (sans unification) entre les items et les informations contextuelles. Dans cette étude, les participants devaient encoder des associations entre des mots et la couleur de l'arrière-plan (par exemple, le mot "éléphant" était accompagné d'un arrière plan de couleur rouge). Dans une condition promouvant l'unification, ils recevaient comme consigne d'imaginer l'item dans la même couleur que l'arrière-plan (dans notre exemple, un éléphant rouge). Dans une deuxième condition, la consigne que les participants recevaient promouvait l'association de ces deux éléments, mais cette fois, sans unification. Dans ce cas, les participants devaient imaginer l'item en interaction avec un objet de la même couleur que l'arrière-plan (dans notre exemple, il faudrait ainsi imaginer un éléphant en interaction avec un panneau "stop"). Dans une phase de test subséquente, les participants devaient récupérer la couleur associée avec le mot. Bastin et al. (2013) ont ainsi mis en évidence à l'aide de cette tâche l'idée selon laquelle l'encodage d'associations au moyen d'une stratégie d'unification permet de diminuer le déclin lié à l'âge en mémoire associative. Cela peut s'expliquer par le fait que le processus d'unification a l'avantage de pouvoir s'appuyer sur la familiarité plutôt que sur la recollection et que ce dernier processus est altéré avec le vieillissement, au contraire de la familiarité. Il faut toutefois noter que les bénéfices de ce processus d'unification peuvent être dépendants du matériel utilisé. En effet, Jäger et al (2010) ont montré une différence liée à l'âge plus importante pour des stimuli considérés comme plus faciles à unifier (des visages hautement similaires) que pour des stimuli plus difficiles à unifier. Cela peut s'interpréter en considérant, dans le cas de ce matériel, le haut niveau de recouvrement des caractéristiques des items présentés, qui rend la familiarité peu apte à distinguer les items vus des nouveaux items (Bastin et al., 2013).

Ce processus d'unification n'a cependant été que très peu étudié dans le cas de la maladie d'Alzheimer. Parra et collègues ont montré un déficit dans la maladie d'Alzheimer quant à la

mémorisation à court terme de la conjonction de caractéristiques formant des objets complexes sur base de stimuli visuels (2010), comme par exemple la conjonction de la forme et de la couleur. Dans une des seules études réalisées sur le sujet en mémoire épisodique, Bastin et al. (soumis pour publication) ont utilisé la même tâche que précédemment mentionné (encodage d'un item et de la couleur de l'arrière-plan dans une condition d'unification ou d'un item interagissant avec un objet d'une couleur donnée dans une condition d'association sans unification) afin d'évaluer l'intégrité du processus d'unification chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade léger. Les résultats de cette étude montrent que les patients ne semblent pas bénéficier du processus d'unification, puisque leurs performances sont altérées à la fois dans la condition d'associations sans utilisation de stratégie d'unification et dans la condition encourageant l'unification à l'encodage.

Cette étude pose la question de la nature des difficultés à l'origine de cette absence de bénéfice de l'unification dans la maladie d'Alzheimer. S'agit-il d'un problème d'ordre mnésique (au travers d'une difficulté à encoder, stocker et/ou récupérer des associations, même unifiées) ou les patients rencontrent-ils des difficultés pour créer un tout intégré/unifié au départ de plusieurs informations et ce avant même que celui-ci passe en mémoire? Comme nous allons l'aborder dans la section suivante, les travaux qui se sont penchés sur la perception dans la maladie d'Alzheimer laissent penser qu'une difficulté d'intégration perceptive pourrait contribuer au déficit de mémoire pour des associations unifiées.

3.4. EN RÉSUMÉ

Cette section nous amène au cœur de la thématique qui nous intéressera tout au long de ce mémoire. Nous avons ainsi vu que l'encodage en mémoire épisodique a lieu de manière associative et que la récupération d'un élément en mémoire peut réactiver les éléments qui lui ont été associés lors de l'encodage. Il semblerait par ailleurs que la reconnaissance d'associations soit basée sur les processus de recollection (Yonelinas, 2002), à l'exception des associations dites intra-item, ou unifiées, qui peuvent s'appuyer sur un processus de recollection mais également sur un sentiment de familiarité (Yonelinas, 2002).

Par ailleurs, les effets que nous avons vus du vieillissement sur la mémoire épisodique sont particulièrement marqués en mémoire associative (Old et Naveh-Benjamin, 2008) en raison d'une difficulté à implémenter spontanément des stratégies associatives efficaces (Naveh-Benjamin et al.,

2007). Cependant, Bastin et al. (2013) et Edmonds et al. (2012) ont montré que les performances en mémoire associative chez les sujets âgés sains pouvaient être améliorées, et que le déclin associatif lié au vieillissement normal pouvait ainsi être atténué lorsque les associations étaient encodées à l'aide d'une stratégie d'unification, créant un tout intégré entre les différents éléments de l'association.

Dans la maladie d'Alzheimer, le déclin associatif est plus prononcé que dans le vieillissement normal (Sperling et al., 2003; Wolk et al., 2008) et, contrairement au vieillissement normal, ce déclin n'est pas atténué par une stratégie d'encodage basée sur l'unification (Bastin et al., soumis pour publication). Cependant, la cause de cette absence d'effet de l'unification n'a pas encore été identifiée, et une question reste en suspens: cela s'explique-t-il par une difficulté quant à la création d'un tout unifié ou plutôt par un déficit quant à la mémorisation de ce tout unifié?

4. LA PERCEPTION VISUELLE ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

Puisque nous nous intéresserons à la mémoire des patients Alzheimer quant à des stimuli visuels, il est important de commencer cette section en abordant brièvement le système de perception visuelle à proprement parler avant d'intégrer à celui-ci l'aspect mnésique.

4.1. DÉFINITION

On peut définir la perception comme la capacité d'un individu à appréhender l'environnement qui l'entoure sur base du traitement des informations sensorielles extéroceptives (perçues dans un environnement extérieur à l'organisme) et proprioceptives (en provenance de soi-même et de son propre corps; de ses postures, de ses mouvements) qu'il en reçoit et à interpréter ces informations à partir de ses représentations. La perception est une étape entre le traitement purement sensoriel et le traitement cognitif des informations donnant accès à leur représentation sémantique.

La perception visuelle est un processus hiérarchique (Wagemans, Wichmann, & Op de Beeck, 2005) au cours duquel un percept est construit sur base d'un traitement de bas niveau de caractéristiques simples d'un input visuel, telles que la forme, l'orientation, la couleur ou le contraste et allant vers des étapes complexes et plus élevées du traitement visuel permettant de reconnaître un objet, une scène, une personne. Ainsi, on peut distinguer plusieurs étapes du traitement visuel (pour une revue, voir Cavanagh, 2011) avec une vision de faible niveau permettant une analyse des caractéristiques de base, une vision de niveau moyen permettant de grouper différents éléments en un seul objet, d'isoler la figure du fond, etc, -ou en d'autres termes l'organisation perceptive¹-, et enfin une vision de haut niveau permettant la reconnaissance d'objets spécifiques. Puisque cette étude se penchera principalement sur la reconnaissance d'objets, ce sont donc les deux derniers niveaux de la hiérarchie de la perception visuelle qui nous intéresseront principalement et que nous aborderons dans le cadre de ce mémoire.

¹ L'organisation perceptive est un terme proposé par les psychologues de la Gestalt dans le cadre de leur étude de la façon dont notre système perceptif organise et structure les éléments visuels de notre environnement et les regroupe afin de leur donner du sens sur base d'une série de lois et de principes définis (regroupement selon la proximité, selon la forme, etc.).

4.2. RECONNAISSANCE D'OBJETS

Bien qu'il soit un composant fondamental de l'analyse visuelle, le concept "d'objet" ne semble pas trouver de consensus quant à sa définition dans la littérature scientifique (Cavanagh, 2011). Walther et Koch (2007) définissent la reconnaissance d'objets comme la capacité de notre système visuel à inférer la présence d'un objet particulier ou d'un objet appartenant à une catégorie particulière à partir de l'image rétinienne. Il existe deux grandes catégories de modèles de reconnaissance d'objets: les modèles par appariement à un gabarit et les modèles par décomposition (Lemaire, 1999).

La première catégorie de modèles, celle de reconnaissance par appariement à un gabarit, postule qu'un objet ou une forme est reconnu par appariement de l'information en provenance de l'image rétinienne à un "template" stocké en mémoire. Ainsi, lorsqu'une forme ou un objet est perçu, plusieurs templates sont activés en mémoire et comparés à la forme cible. Le template correspondant à la forme sera identifié et permettra la reconnaissance de l'objet. Cela nécessite donc une correspondance exacte entre l'objet perçu et le template et peut donc difficilement rendre compte du processus de reconnaissance visuelle. De plus, ce modèle postule qu'un nombre particulièrement important de gabarits ou de templates doit être stocké en mémoire pour nous permettre de reconnaître la multitude d'objets qui nous entourent au quotidien.

Selon une catégorie de modèles de reconnaissance par décomposition (ou décompositionnels) comme le modèle de Marr et Nishihara (1978), les objets sont constitués d'une combinaison ou configuration de traits élémentaires, et c'est l'extraction de ces traits et leur recombinaison qui mèneraient à leur reconnaissance. Ce type de modèle n'implique donc pas une correspondance exacte entre l'objet perçu et celui stocké en mémoire et illustre de manière plus flexible le processus de reconnaissance, avec un nombre réduit d'unités de base stockées en mémoire puisque l'essentiel est ici leur combinaison.

Ces différents modèles de reconnaissance d'objets sont par ailleurs à considérer dans un cadre plus large de la perception, tenant compte du rôle joué par le contexte -avec un rôle complémentaire de processus ascendants (bottom-up) d'une part, partant de la structure de l'objet et remontant vers l'objet dans sa globalité, et descendants (top-down) d'autre part, utilisant des informations de haut niveau comme le contexte afin de guider la décomposition de l'objet en ses composantes principales-, mais aussi du rôle joué par les processus attentionnels et les processus mnésiques.

4.3. IMPACT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Un certain nombre d'études ont montré une détérioration du processus d'analyse d'informations visuelles d'ordre plus élevé dans le décours de la maladie d'Alzheimer (Paxton et al., 2007). En effet, alors que les fonctions visuelles de base telles que l'acuité visuelle, la sensibilité aux contrastes ou la perception du mouvement, par exemple, semblent préservées, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont témoigné dans une série d'études d'une altération de leur capacité à dessiner ou à copier des figures géométriques complexes ou encore de leur capacité à assembler des objets en deux dimensions ou en trois dimensions (Paxton et al., 2007). D'autres études ont également mis en évidence chez les patients Alzheimer l'existence de déficits dans leur performance à des tâches visuo-perceptives telles que la reconnaissance visuelle d'objets, le jugement d'orientation de lignes, la discrimination du fond et de la forme ou l'organisation perceptuelle (Paxton et al., 2007).

Parmi les études réalisées sur la perception visuelle dans la maladie d'Alzheimer, certaines nous seront d'un intérêt particulier. Mentionnons notamment les études d'Alegret et al. (2009, 2010) qui ont mis en évidence des anomalies significatives chez des patients Alzheimer dès un stade léger à une tâche relativement complexe de traitement visuo-perceptif (le test des 15 objets) recrutant la capacité de démêler des formes simples d'une figure plus complexe, la capacité à isoler le fond et la forme et à ne pas confondre les différentes parties. Les auteurs ont par ailleurs montré que la performance des patients à ce test s'avérait être fortement corrélée avec la sévérité de la démence comme mesuré par une échelle telle que la MMSE (Mini-Mental State Examination). De plus, dans une étude subséquente (Alegret et al., 2012), ces auteurs ont également montré que le score à ce test, accompagné de mesures du métabolisme cérébral, permettait de différencier les patients Alzheimer à un stade léger de sujets contrôle et de patients MCI (Mild Cognitive Impairment). On observe en effet une dégradation des performances des individus à ce test avec l'évolution d'un état cognitif sain vers la maladie d'Alzheimer en passant par son stade prodromal (Alegret et al., 2010, 2012).

Done et Hajilou (2005) et Viggiano et al. (2007) ont quant à eux montré que les patients à un stade léger de la maladie d'Alzheimer nécessitaient davantage d'informations visuelles que des participants âgés sains pour reconnaître des images visuellement dégradées d'objets familiers, indiquant ainsi le besoin de davantage d'informations visuelles afin de pouvoir identifier des objets.

L'altération de la reconnaissance visuelle d'objets après un délai peut également être considérée en termes d'interférence au cours de ce délai. En effet, entre la présentation d'un objet et la reconnaissance ultérieure de celui-ci, les sujets sont susceptibles de rencontrer des informations visuelles partageant un nombre important de caractéristiques de base avec l'objet étudié, créant ainsi une interférence (Newsome, Duarte, & Barense, 2012; Viggiano et al., 2007) qui ne peut être résolue que par la conjonction complexe de ces caractéristiques de base en objets uniques. Newsome et al. (2012) ont évalué cette capacité à résoudre l'interférence visuelle chez des patients MCI dans une tâche de discrimination perceptive en manipulant le niveau d'interférence au travers de différentes conditions. Ils ont ainsi mis en évidence une altération quant à la discrimination perceptive des patients MCI dans une condition d'interférence élevée. Ils ont également montré que la performance de ces patients pouvait être améliorée dans une condition d'interférence faible (Newsome et al., 2012). Ainsi, ces auteurs suggèrent que les perturbations mnésiques montrées par les patients MCI pourraient en réalité refléter une vulnérabilité à l'interférence visuelle.

Kivisaari, Monsch, et Taylor (2013) ont utilisé une tâche d'appariement visuel différé (Delayed Matching-to-Sample; DMS) chez des patients Alzheimer. Ces auteurs ont montré un taux de fausses alarmes significativement plus important des patients pour des distracteurs partageant un nombre important de caractéristiques avec les items-cibles (*confusable*), et portant ainsi à confusion (comme les choses vivantes qui partagent un certain nombre de traits) en comparaison de distracteurs portant moins à confusion, avec moins de caractéristiques communes avec les items-cibles (comme les choses inanimées ou non-vivantes).

La présence de cette agnosie visuelle a été attribuée à une altération des processus perceptifs précoces, ainsi qu'au traitement de la forme globale des objets, de l'intégration des éléments locaux en forme globale et de la discrimination figure/fond (Collette et al., 2008).

4.4. EN RÉSUMÉ

Il semble ainsi que la maladie d'Alzheimer soit accompagnée d'une détérioration des processus perceptifs d'ordre plus élevé, et ce en l'absence de déficit dans les capacités sensorielles de base telles que l'acuité visuelle (Alegret et al., 2009, 2010, 2012; Done & Hajilou, 2005; Kivisaari et al., 2013; Paxton et al., 2007; Viggiano et al., 2007). Cette altération se retrouverait particulièrement dans les tâches impliquant la discrimination d'objets ayant un recouvrement important de leurs

caractéristiques (Kivisaari et al., 2013; Newsome et al., 2012), avec un grand nombre de caractéristiques communes.

5. SUBSTRATS CÉRÉBRAUX

Cette partie approfondira principalement et extensivement le rôle du lobe temporal médian dans l'ensemble des processus que nous venons de passer en revue, car c'est cette région qui sous-tend la plupart de ces derniers (voir Ranganath, 2010 pour une revue). Nous commencerons par une brève introduction à l'anatomie du lobe temporal médian. Celui-ci est composé de différentes structures. On retrouve l'hippocampe, et le gyrus parahippocampique, au sein duquel se trouvent les cortex périrhinal, entorhinal et parahippocampique (figure 4).

Le cortex périrhinal reçoit la plupart de ses inputs en provenance des voies d'analyse ventrales, et particulièrement en provenance de la voie visuelle ventrale adjacente (Didic et al., 2011). Le cortex parahippocampique, quant à lui, reçoit la plupart de ses inputs des aires visuo-spatiales de la voie dorsale, ainsi que du cortex pariétal postérieur, du cortex préfrontal dorsolatéral, du cortex rétrosplénial et de la partie dorsale du sillon temporal supérieur (Didic et al., 2011). Les informations reçues par le cortex périrhinal et le cortex parahippocampique sont ensuite acheminées de façon hiérarchique vers le cortex entorhinal puis vers l'hippocampe, qui à son tour projette vers le cortex périrhinal, le cortex parahippocampique et le cortex entorhinal (Suzuki et Amaral, 2004; Eichenbaum, 2006).

Les inputs du cortex périrhinal concernent davantage les caractéristiques perceptuelles des objets, au travers de la voie du "quoi" ou la voie visuelle ventrale, alors que les inputs qui convergent vers le cortex parahippocampique proviennent davantage d'aires corticales polymodales, transmettant des informations intégratives concernant le contexte dans lequel les items sont rencontrés. L'hippocampe est quant à lui le point de convergence des voies du "quoi" et du "où", lui permettant d'intégrer bon nombre d'informations diverses (Fernandez et Tendolkar, 2006).

Une vision alternative est que les régions en bas de la hiérarchie lient entre elles des informations en provenance d'aires néocorticales et traitées à ce bas niveau, et que les régions situées plus haut dans la hiérarchie lient entre elles les associations en provenance des régions de plus haut niveau (Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2007).

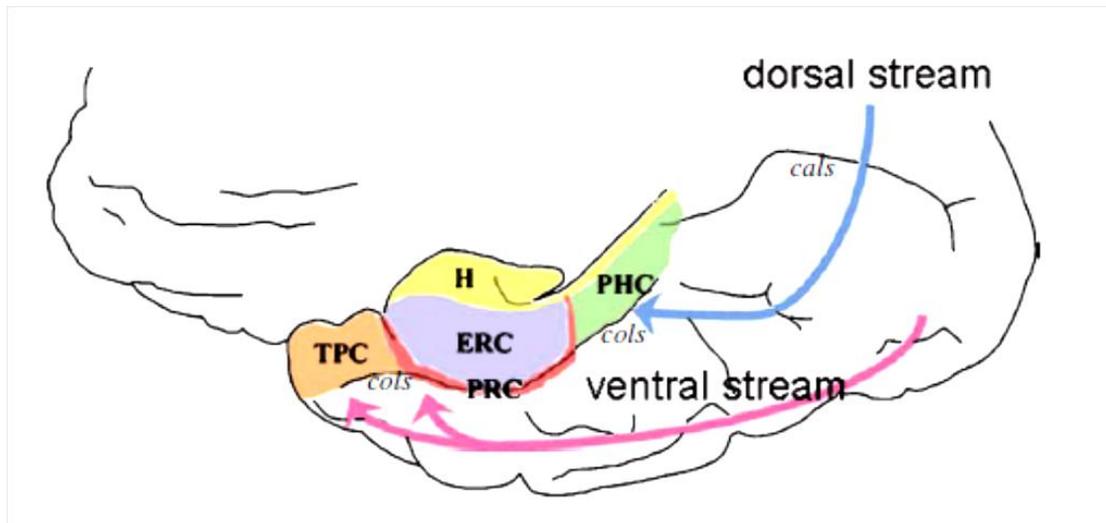


FIGURE 4 - STRUCTURES DU LOBE TEMPORAL MÉDIAN. H: HIPPOCAMPE; PHC: CORTEX PARAHIPPOCAMPIQUE; ERC: CORTEX ENTORHINAL; PRC: CORTEX PÉRIRHINAL; TPC: CORTEX TEMPORO-POLAIRE

5.1. LOBE TEMPORAL MÉDIAN ET MÉMOIRE

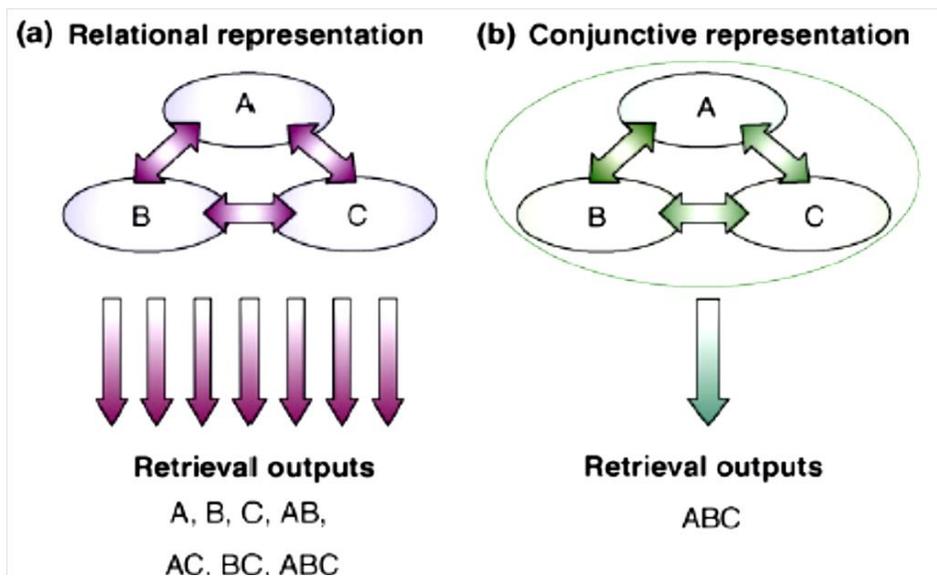
Bien que certains auteurs considèrent toujours le lobe temporal médian comme un système mnésique unitaire dédié à la mémoire déclarative dans son ensemble (pour une revue, voir par exemple Squire, Stark, & Clark, 2004), la vision dominante actuelle considère que les différentes structures du lobe temporal médian jouent des rôles différents en mémoire épisodique (pour revues, voir Eichenbaum, Sauvage, Fortin, Komorowski, & Lipton, 2012; Montaldi & Mayes, 2010; Ranganath, 2010; Squire et al., 2004). Dans cette section, nous aborderons les différents modèles proposés afin de décrire les fonctions du lobe temporal médian en mémoire associative et dans les processus de reconnaissance dans le cadre des modèles en deux processus de reconnaissance. La plupart de ces modèles ont été élaborés suite au constat qu'une lésion focale au niveau de l'hippocampe entraîne une perturbation spécifique de certains aspects de la mémoire épisodique tels que la recollection, mais pas d'autres.

a) THÉORIE DE LA MÉMOIRE CONJONCTIVE ET MÉMOIRE RELATIONNELLE (O'REILLY ET RUDY, 2001; RYAN ET COHEN, 2003)

La première théorie que nous passerons en revue distingue la mémoire conjonctive et la mémoire relationnelle. Il s'agit en réalité de deux théories qui, malgré bon nombre de points communs, se distinguent tout de même dans certains domaines. Ces théories se sont concentrées sur le rôle joué par l'hippocampe dans la mémoire associative. La théorie de la mémoire relationnelle postule que l'hippocampe joue un rôle essentiel pour la formation de représentations mnésiques relationnelles à long terme (Ryan, Althoff, Withlow, & Cohen, 2000; Ryan & Cohen, 2003). Selon cette théorie, les associations sont formées entre plusieurs éléments mais les éléments individuels de l'association ainsi que leur lien sont également accessibles séparément. Cette théorie prédit que des associations entre des éléments ne pourront pas être maintenues en mémoire à long terme suite à une lésion hippocampique.

La théorie de la mémoire conjonctive (O'Reilly et Rudy, 2001) attribue également un rôle à l'hippocampe dans la formation de représentations d'associations entre les éléments, mais dans ce cas, il s'agira de représentations d'associations unifiées et uniquement pour certains types de tâches conjonctives nécessitant la formation rapide de représentations mnésiques. Des associations entre des stimuli individuels sans nécessité de les fusionner peuvent quant à elles être prises en charge par des régions situées à l'extérieur de l'hippocampe. Le cortex peut également être responsable de la formation de ce type de représentation mais uniquement après entraînement et donc de façon plus lente et moins automatique que l'hippocampe. Mayes et al. (2007) illustrent ces notions de mémoire conjonctive et relationnelle dans leur revue de questions à l'aide du schéma suivant.

FIGURE 5 -
REPRÉSENTATIONS
RELATIONNELLE (A) ET
CONJONCTIVE (B) DU
PROCESSUS
D'ASSOCIATION ENTRE
PLUSIEURS STIMULI



Par ailleurs, dans le cadre des modèles en deux processus de reconnaissance, un certain nombre d'auteurs se sont penchés sur la question des structures qui sous-tendent la recollection et la familiarité. Typiquement, on constate une augmentation de l'activité hippocampique à l'encodage (pour revue voir Aggleton & Brown, 2006; Diana et al., 2007; Eichenbaum et al., 2007) dans les situations favorisant la recollection, mais cette activité hippocampique ne varie pas selon le degré de familiarité. Un pattern similaire est également mis en évidence au niveau de l'activité du cortex parahippocampique (bien que de façon moins robuste que ce qui a lieu à un niveau hippocampique) (Diana et al., 2007). L'activité du cortex périrhinal corrèle quant à elle de façon consistante avec la familiarité. En effet, l'activité du cortex périrhinal à l'encodage est plus importante pour les items qui seront ultérieurement jugés comme familiers (Aggleton & Brown, 2006; Diana et al., 2007).

Selon la théorie de Aggleton et Brown (1999), un circuit hippocampo-diencephalique (incluant l'hippocampe, le fornix, les corps mamillaires et le thalamus antérieur) aurait un rôle critique pour l'encodage et la récupération d'informations épisodiques incluant le contexte spatio-temporel. Ce système ne serait par contre pas impliqué dans la reconnaissance basée sur la familiarité (Aggleton & Brown, 2006). La reconnaissance d'items simples, quant à elle, peut être prise en charge par la familiarité dans un circuit reliant le cortex périrhinal au thalamus dorso-médian (Aggleton & Brown, 2006). De plus, étant donné les projections du thalamus vers les lobes frontaux, ces régions joueraient également un rôle important dans les processus de recollection ainsi que de familiarité, et ce tant au moment de l'encodage qu'à celui de la récupération.

Dans le cadre de cette interprétation, des patients porteurs de lésions hippocampiques focales devraient être altérés quant à la recollection alors que ceux dont les lésions s'étendent au-delà de l'hippocampe devraient montrer une altération à la fois de la recollection et de la familiarité. Cette hypothèse est soutenue par l'étude de patients amnésiques (Aggleton & Brown, 2006). Le pattern inverse a également été mis en évidence chez certains patients amnésiques, avec une préservation de la recollection et une altération de la familiarité suite à une atteinte sélective du cortex périrhinal (Bowles et al., 2007; Simons et al., 2002). Les données d'imagerie cérébrale soutiennent également cette interprétation (Aggleton & Brown, 2006; Eichenbaum et al., 2007). Ainsi, la recollection serait sous-tendue par l'hippocampe, alors que la familiarité reposerait sur les structures situées autour de l'hippocampe au niveau du lobe temporal médian et inférieur (dans le gyrus

I. MODÈLE DE BINDING ITEM-CONTEXTE (DIANA ET AL., 2007)

Un autre point de vue sur les substrats neuronaux des processus de récupération et l'organisation fonctionnelle du lobe temporal médian a été émis par Eichenbaum et al. (2007), Diana et al. (2007) et Ranganath (2010) dans un modèle à trois composants appelé "binding item-context" (modèle BIC). Selon ce modèle, le cortex périrhinal reçoit les informations concernant les items spécifiques qui doivent être rappelés (les informations concernant le "quoi"), alors que le cortex parahippocampique reçoit les informations concernant le contexte spatial (mais également non-spatial, de type visuel, sémantique, ainsi qu'un schéma contextuel global) dans lequel les items ont été rencontrés (les informations concernant le "où"). Ces informations convergent à leur tour vers l'hippocampe qui encode l'association entre l'item et le contexte. Les représentations d'items peuvent être sous-tendues par un jugement de familiarité dont le cortex périrhinal est responsable. Par contre, les représentations du contexte et les associations item-contexte s'accompagnent d'une reconnaissance basée sur la recollection, sous-tendue par l'hippocampe et par le cortex parahippocampique. De plus, comme Yonelinas et al. (1999), les auteurs du modèle BIC suggèrent que la reconnaissance d'associations entre items pourrait également être sous-tendue par le cortex périrhinal sur base d'un sentiment de familiarité si ces associations sont unifiées.

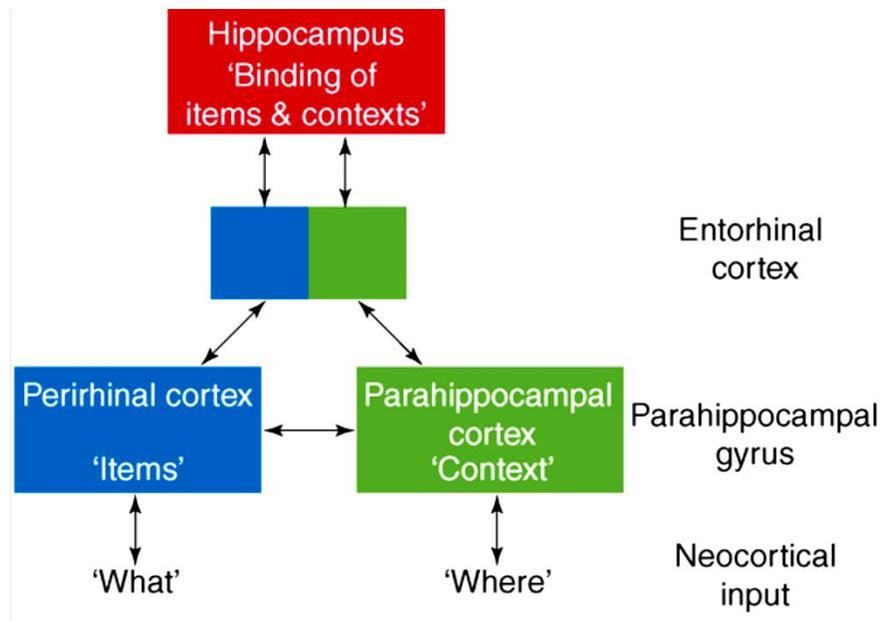


FIGURE 7- REPRÉSENTATION DES CONNEXIONS ANATOMIQUES ET DES RÔLES PROPOSÉS DE CES STRUCTURES DANS LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE SELON LE MODÈLE BIC (DIANA ET AL., 2007)

II. MODÈLE DE CONVERGENCE, RECOLLECTION ET FAMILIARITÉ (MONTALDI ET MAYES, 2010)

Montaldi et Mayes (2010) ont emboîté le pas à Diana et al. (2007) et ont proposé le modèle de convergence, recollection et familiarité (CRAFT). Montaldi et Mayes (2010) proposent que les informations visuelles concernant les objets convergent vers le cortex périrhinal où ces informations seront liées entre elles afin de former une représentation unifiée mais également une représentation mnésique inter-items pour peu que les items soient de même type (même modalité perceptive, même catégorie sémantique), alors que les informations relatives au contexte convergent en direction du cortex parahippocampique, comme le proposent Diana et al. (2007). L'hippocampe aurait quant à lui pour rôle de former les associations entre les informations relatives aux objets d'une part et au contexte d'autre part, qui convergent en son sein après un passage par le cortex entorhinal. Le cortex périrhinal, mais aussi le cortex parahippocampique, baseraient leur reconnaissance sur un sentiment de familiarité, alors que l'hippocampe fonctionnerait à l'aide d'une reconnaissance basée sur la recollection. Ce modèle rejoint donc sur de nombreux points le modèle BIC de Diana et al. (2007). Le modèle CRAFT peut être représenté schématiquement comme dans la figure ci-dessous.

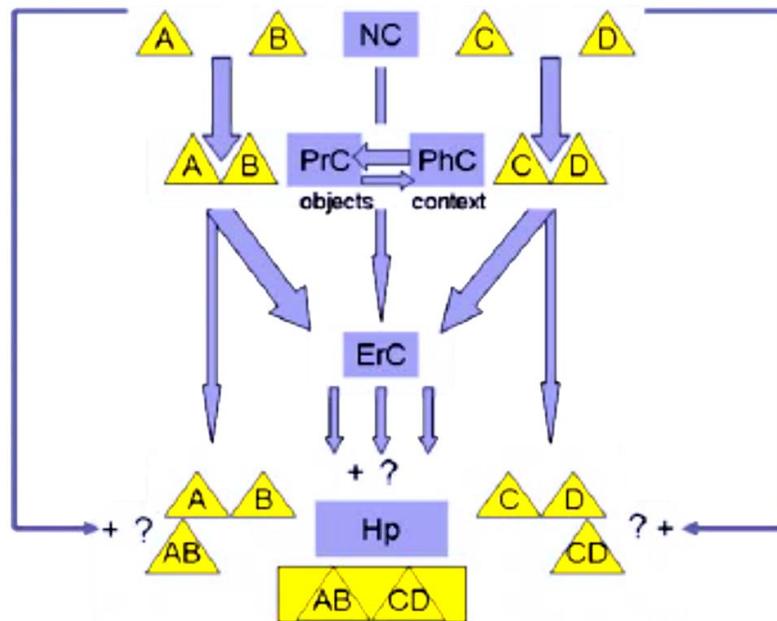


FIGURE 8 - REPRÉSENTATION DES INPUTS ET DE LA CONVERGENCE DES INFORMATIONS AU SEIN DU LOBE TEMPORAL MÉDIAN SELON LE MODÈLE DE MONTALDI ET MAYES (2010). NC: NÉOCORTEX; PRC: CORTEX PÉRIRHINAL; PHC: CORTEX PARAHIPPOCAMPIQUE; ERC: CORTEX ENTORHINAL; HP: HIPPOCAMPE

5.2. LOBE TEMPORAL MÉDIAN ET PERCEPTION

Jusqu'à très récemment, les systèmes perceptifs et les systèmes mnésiques étaient considérés comme des modules fonctionnellement et structurellement distincts, avec des substrats neuronaux spécifiques à chacun: les voies visuelles ventrales et dorsales, le cortex inféro-temporal (TE) et une partie postérieure du cortex occipital pour les systèmes perceptifs d'une part, et le lobe temporal médian pour la mémoire à long terme déclarative d'autre part. Cependant, de récentes études mettant en évidence une implication du lobe temporal médian dans la perception visuelle (pour revue, voir Bussey & Saksida, 2007; Murray et al., 2007) ont remis en question cette vision modulaire de l'organisation perceptive et mnésique et ont donné lieu à de nouvelles théories suscitant elles-mêmes des controverses, que nous passerons en revue afin de mieux comprendre pourquoi il est difficile, dans le contexte de la littérature actuelle, de dissocier processus perceptifs et mnésiques comme appartenant à différents modules du fonctionnement cognitif, et afin d'appréhender les relations entre ces processus et leurs substrats neuronaux.

Une série d'études de lésions du lobe temporal médian chez le rongeur (Bartko, Winters, Cowell, Saksida, & Bussey, 2007a, 2007b), chez le singe (Eacott, Gaffan & Murray, 1994, Buckley et Gaffan, 1997, 1998; Buckley et al., 2001; Bussey et al., 2003) mais également chez des patients amnésiques porteurs de lésions au niveau du lobe temporal médian (Barense, Gaffan, & Graham, 2007; Lee & Rudebeck, 2010; Lee et al., 2005; Lee, Bandelow, Schwarzbauer, Henson, & Graham, 2006) ont montré des performances altérées pour la discrimination d'objets en l'absence de toute composante mnésique à la tâche (pour revues, voir Graham, Barense, & Lee, 2010; Lee, Yeung, & Barense, 2012; Suzuki, 2009; Yonelinas, 2013). Cela suggère la possibilité d'une implication du lobe temporal médian dans d'autres fonctions que celles dédiées au fonctionnement mnésique, comme dans l'identification d'objets. Cela suggère également que l'identification d'objets ne reposerait pas uniquement sur son traitement le long de la voie visuelle ventrale et dans l'aire TE.

Afin d'investiguer cette question plus en profondeur, des études d'imagerie fonctionnelle sur des participants sains ont également été réalisées (pour revues, voir Graham et al., 2010; Lee et al., 2012). Les résultats de ces études semblent converger, tout comme les études de lésions, pour montrer une implication du lobe temporal médian dans les fonctions perceptives pour différentes catégories de stimuli et plus précisément, un investissement du cortex périrhinal dans la perception d'objets alors que l'hippocampe semblerait davantage recruté pour la perception de scènes.

a) MODÈLE PERCEPTUEL-MNÉSIQUE DE CONJONCTION DES CARACTÉRISTIQUES
(BUSSEY ET SASKIDA, 2002)

Dans la foulée de ces nombreuses études, Bussey et collègues ont publié dans une série d'articles un modèle alternatif du rôle du lobe temporal médian comme ayant une fonction à la fois perceptive et mnésique (modèle perceptuel-mnésique de conjonction des caractéristiques, PMFC; Bussey et al., 2005; Bussey & Saksida, 2002). Le système proposé contiendrait ainsi des représentations d'objets hiérarchiquement organisées. En progressant dans cette hiérarchie à partir des régions postérieures vers les régions antérieures, les caractéristiques simples seraient combinées en conjonctions complexes, les représentations les plus complexes correspondant aux objets réels (figure 9).

D'après ce modèle, le cortex périrhinal pourrait être considéré comme faisant partie de la voie visuelle ventrale et se situerait dans les couches hiérarchiquement supérieures du processus de traitement des informations visuelles. Cette région serait dédiée aux représentations visuelles complexes nécessitant la conjonction de plusieurs caractéristiques afin de pouvoir être identifiées. Elle ne serait donc par contre pas recrutée dans les situations d'identification ou de discrimination de caractéristiques visuelles simples telles que la forme ou la couleur qui pourraient être traitées individuellement dans les régions hiérarchiquement inférieures telles que l'aire TE. Les auteurs illustrent le rôle du cortex périrhinal par ce qu'ils appellent "l'ambiguïté du stimulus", représentant les situations dans lesquelles plusieurs caractéristiques individuelles d'un stimulus ne mènent pas à une solution certaine, selon la combinaison (ou la conjonction) de ces caractéristiques. Alors que ces caractéristiques peuvent être traitées individuellement par l'aire TE notamment, la résolution de l'ambiguïté nécessiterait une implication du cortex périrhinal afin d'en traiter la conjonction.

Les auteurs proposent également d'inclure l'hippocampe dans cette hiérarchie, comme étant la couche supérieure de cette dernière et contenant des conjonctions d'un degré de complexité encore supérieur à celui des conjonctions contenues au niveau du cortex périrhinal (Bussey & Saksida, 2007). Cette structure permettrait ainsi de résoudre des situations à un niveau plus élevé d'ambiguïté, nécessitant des représentations conjonctives plus complexes que celles élaborées par le cortex périrhinal. Il pourrait s'agir d'un niveau où les représentations d'objets se combinent pour représenter des scènes spatiales (Bussey & Saksida, 2007).

L'organisation hiérarchique du traitement de l'information visuelle proposée par ce modèle peut être représentée selon le schéma ci-dessous.

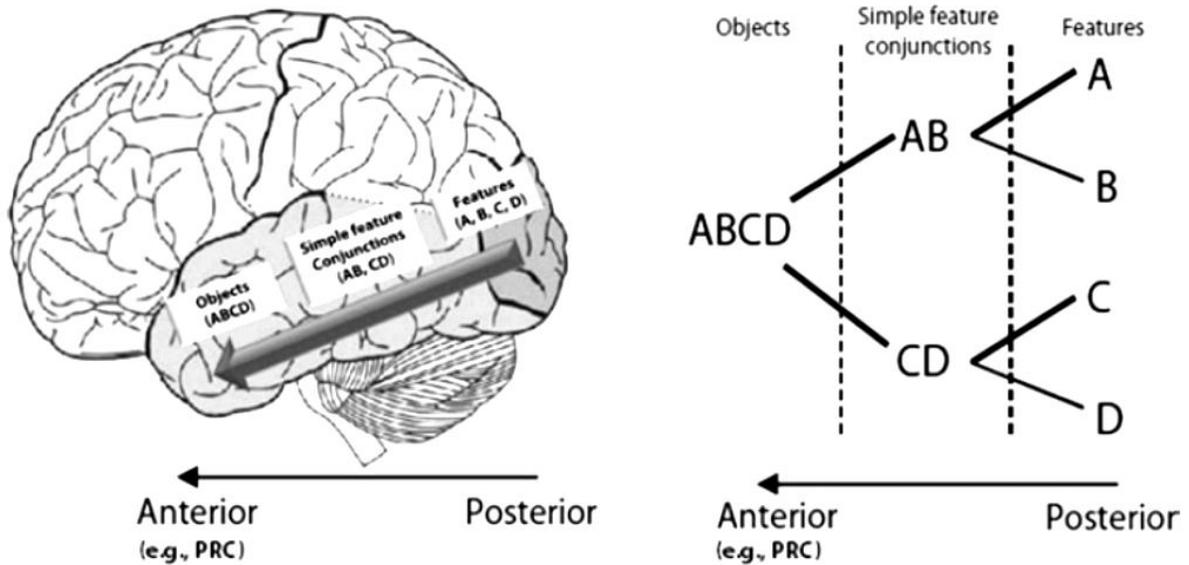


FIGURE 9 - ORGANISATION DES REPRÉSENTATIONS VISUELLES D'OBJETS SELON LE MODÈLE PERCEPTUEL-MNÉSIQUE DE CONJONCTION DES CARACTÉRISTIQUES

b) HYPOTHÈSE DU NIVEAU DE REPRÉSENTATION (BUCKLEY ET GAFFAN, 2006)

A la suite du modèle PMFC, Buckley & Gaffan (2006) proposent l'hypothèse du niveau de représentation selon laquelle les régions inféro-temporale et périrhinale ne se distinguent pas par des contributions différentes aux processus mnésiques ou perceptifs mais plutôt par le niveau de représentation du stimulus qu'elles sous-tendent. Ainsi, l'aire TE contribuerait à la fois à la mémoire et à la perception pour les caractéristiques simples dans le traitement desquelles elle se spécialise, alors que le cortex périrhinal est uniquement recruté dans les tâches nécessitant une perception ou mémorisation d'objets, puisqu'il sous-tend la conjonction des caractéristiques.

Les auteurs étayaient leur hypothèse par des données électrophysiologiques montrant que des différences régionales dans les réponses neuronales existent et sont liées à la complexité des représentations, augmentant lorsque l'on avance dans le cortex inféro-temporal (Buckley & Gaffan, 2006). Ainsi, les neurones de l'aire TE répondent davantage aux caractéristiques modérément complexes alors que des caractéristiques plus simples sont mieux représentées dans des régions corticales plus postérieures et que les neurones du cortex périrhinal répondent plus spécifiquement pour la conjonction de ces caractéristiques (Buckley & Gaffan, 2006).

c) THÉORIE DE MÉMOIRE ÉMERGENTE (GRAHAM ET AL., 2010)

Dans le même ordre d'idées, Graham et al. (2010) proposent une théorie alternative des fonctions perceptives et mnésiques qu'ils appellent "théorie de mémoire émergente" (Emergent Memory Account; EMA). Selon cette théorie, la mémorisation d'informations serait le résultat d'interactions dynamiques entre des représentations perceptives hiérarchiquement organisées et distribuées dans l'ensemble du cerveau d'une part (toujours en référence au modèle PMFC de Bussey & Saksida, 2002), et le cortex préfrontal d'autre part qui sous-tend quant à lui un traitement flexible et adaptatif nécessaire pour répondre à des demandes imprévisibles (Graham et al., 2010). Ainsi, les régions du lobe temporal médian participeraient activement tant à la perception qu'à l'élaboration de souvenirs en créant dans un premier temps des représentations conjonctives complexes de scènes et d'objets qui seraient critiques pour une perception correcte et dont découle une bonne mémorisation, dans un second temps (O'Neil, Cate, & Kohler, 2009).

Selon cette théorie, une lésion du lobe temporal médian aurait un impact qui s'étendrait tant sur la mémoire à long terme que sur la mémoire à court terme, la mémoire implicite et la discrimination perceptive mais uniquement lorsque ces fonctions impliquent des représentations conjonctives complexes d'objets et/ou de scènes (Barense et al., 2005).

d) RÔLE DE L'HIPPOCAMPE

Yonelinas (2013) propose une interprétation du rôle de l'hippocampe semblable à celle de Bussey et Saksida (2007) puisqu'il propose que l'hippocampe sous-tend les associations ou le binding² de haute résolution tant au service de la perception, que de la mémoire de travail et de la mémoire à long terme, avec une implication hippocampique spécifique à chacun de ces processus. Selon cette théorie, la perception sera altérée suite à un dommage hippocampique uniquement si la tâche requiert un binding de haute résolution (qui ne se base en aucun cas sur des caractéristiques individuelles) et un rappel précis. Yonelinas (2013) considère ainsi que certaines autres régions corticales peuvent réduire la charge pesant sur l'hippocampe quant à son rôle de binding, comme le cortex périrhinal notamment lorsqu'il s'agit de perception configurale d'objets et de visages. Ainsi, les tâches qui requièrent un binding de moins haute résolution ou de plus simples associations seraient moins altérées suite à une lésion hippocampique que celles nécessitant un binding de haute résolution.

² Le binding peut être défini comme la capacité à combiner des inputs sensoriels distincts qui sont fréquemment analysés dans des régions corticales distinctes (comme la couleur, la forme, la localisation) en une représentation cohérente d'un objet unique (Festa et al., 2005).

Concernant l'hippocampe également, Lee et al. (2012) proposent quant à eux un rôle de cette région dans la perception spatiale d'ordre élevé. L'hippocampe créerait ainsi des représentations sur base de conjonctions complexes de caractéristiques spatiales propres aux scènes.

Enfin, dans la même veine que Lee et al. (2012), Hartley et al. (2007) ont émis une hypothèse selon laquelle l'hippocampe serait responsable de l'élaboration d'un schéma de la disposition de l'environnement de façon indépendante du point de vue alors que le cortex parahippocampique postérieur fournirait une représentation de l'environnement spécifique au point de vue. Ce dernier type de représentation serait moins adaptable (Hartley et al., 2007), permettant tout de même une discrimination correcte, mais ne serait pas suffisant pour supporter la mémoire pour les scènes. Selon cette vue, une lésion hippocampique induirait un déficit pour la mémoire des scènes uniquement, alors qu'une lésion s'étendant au-delà de l'hippocampe altérerait également leur perception.

e) CRITIQUES

Les démonstrations d'un rôle du lobe temporal médian et plus particulièrement du cortex périrhinal dans des fonctions perceptives telles que l'identification et la discrimination d'objets sont cependant cibles de critiques et laissent la question actuellement controversée.

Une première critique concerne la conception des tâches visant à évaluer les processus perceptifs et la spécificité des processus réellement recrutés par ces dernières. Par exemple, Suzuki (2009) suggère que les différentes approches expérimentales utilisées ne parviennent pas à isoler les demandes perceptuelles d'un apprentissage déclaratif ou des demandes mnésiques propres à la tâche et cela expliquerait l'inconsistance des données que l'on retrouve au travers des études. Cependant, il faut tout de même préciser que la plupart des tâches utilisées sont construites de sorte que la charge mnésique soit équivalente au travers de toutes les conditions afin qu'aucun effet d'apprentissage ne puisse expliquer les résultats.

D'autres critiques concernent les résultats issus d'études de lésions chez l'être humain, ceux-ci n'étant pas systématiquement répliqués au travers de toutes les études (Suzuki, 2009). Une possible explication pourrait provenir des divergences quant à l'étendue des lésions du lobe temporal médian, ainsi que d'éventuelles différences quant aux procédures de passation des tests au sein des différents laboratoires (pour revues: Suzuki, 2009; Baxter, 2009).

Il a également été proposé que ces patterns de déficits pourraient illustrer un échec de ces patients à profiter de la mémoire à long terme pour soutenir une représentation en ligne d'objets et/ou de scènes, puisqu'il a été montré à plusieurs reprises que la perception est influencée et facilitée par les expériences précédentes et par les connaissances sémantiques, et que ces interactions ont des conséquences comportementales et neuronales (Suzuki, 2009; Graham et al., 2010).

Enfin, ces patterns pourraient être issus d'une difficulté des patients à utiliser la mémoire à court terme afin de maintenir des informations "online" au travers de saccades nécessaires à comparer des stimuli présentés simultanément (Ranganath & Blumenfeld, 2005; Ranganath & D'Esposito, 2001). En effet, il semblerait selon un nombre grandissant d'études neuropsychologiques que l'amnésie est caractérisée par un déficit en mémoire de travail, particulièrement dans les tâches évaluant la conjonction de stimuli (Olson, Moore, Stark, & Chatterjee, 2006) ou les relations entre les éléments d'une scène (Hannula, 2006).

5.3. LOBE TEMPORAL MÉDIAN ET MALADIE D'ALZHEIMER

L'ensemble des données présentées ci-dessus nous permet ainsi de faire le lien entre les fonctions sous-tendues par le lobe temporal médian et l'altération de ces fonctions dans la maladie d'Alzheimer suite aux changements neuropathologiques qui l'accompagnent.

Ainsi, rappelons que, selon les stades de Braak et Braak (1991), les premiers changements neuropathologiques liés à la maladie d'Alzheimer ont lieu au niveau du cortex transentorhinal, couvrant les cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique, avec une accumulation de lésions neurofibrillaires dans ces structures.

Nous avons vu que cette région est responsable de plusieurs fonctions cognitives. Son atteinte peut ainsi expliquer les troubles mnésiques rencontrés par les patients, mais pourrait également expliquer leurs difficultés en ce qui concerne la perception d'ordre plus élevé. C'est l'hypothèse que soutiennent un certain nombre d'auteurs ayant investigué la question du rôle du cortex périrhinal et de l'intégrité de celui-ci chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer en relation avec leur performance à des tâches perceptives (Kivisaari et al., 2013; Newsome et al., 2012).

Par exemple, Newsome et al. (2012) soutiennent l'hypothèse selon laquelle, étant donné le rôle du cortex périrhinal pour la conjonction de caractéristiques afin de créer une représentation complexe unique, l'atteinte du cortex périrhinal chez des patients MCI serait responsable d'une performance

altérée en discrimination visuelle en condition d'interférence élevée en comparaison d'une condition de faible interférence. Kivisaari et al. (2013) s'accordent également sur cette hypothèse pour expliquer leurs résultats d'un taux de fausses alarmes significativement plus important pour la reconnaissance d'objets prêtant à confusion, avec un recouvrement important des caractéristiques et peu de caractéristiques distinctives, que de ceux prêtant moins à confusion car ils ne partagent pas ou peu de caractéristiques. Ainsi, selon Kivisaari et al. (2013), l'atteinte du cortex périrhinal dans la maladie d'Alzheimer serait à l'origine d'une difficulté à créer une représentation unique sur base de la conjonction des caractéristiques qui la composent. Les patients devraient dès lors baser leur reconnaissance sur des caractéristiques simples, n'ayant pas accès à la représentation de leur conjonction, et auraient ainsi tendance à juger les objets ayant de nombreuses caractéristiques communes comme familiers car leurs caractéristiques individuelles leur sont familières.

5.4. EN RÉSUMÉ

Dans cette section, nous avons vu que les différentes structures du lobe temporal médian jouent des rôles différents en mémoire épisodique, et notamment en ce qui concerne les processus de reconnaissance dans le cadre des modèles en deux processus de reconnaissance, mais aussi dans la perception. Différents modèles ont été élaborés afin de tenter de décrire les implications différentielles de ces structures en mémoire épisodique ainsi que dans les processus relatifs à la perception d'ordre plus élevé.

Concernant les modèles relatifs au rôle de ces régions en mémoire épisodique et en ce qui concerne la recollection et la familiarité, il en ressort que l'hippocampe joue un rôle primordial en recollection, alors que le cortex périrhinal serait surtout impliqué dans la reconnaissance basée sur la familiarité (Aggleton & Brown, 2006; Diana et al., 2007; Eichenbaum et al., 2007). De plus, certains modèles dits "à trois composants" suggèrent un rôle du cortex périrhinal pour la mémoire propre aux objets alors que le cortex parahippocampique serait dédié à la mémoire du contexte. L'hippocampe serait la zone de convergence de ces deux types d'informations, où elles seraient associées (Diana et al., 2007; Eichenbaum et al., 2007; Montaldi & Mayes, 2010; Ranganath, 2010).

A ces modèles s'ajoutent ceux qui suggèrent un rôle du lobe temporal médian dans les processus perceptifs visuels d'ordre plus élevé (Bussey et al., 2005; Bussey & Saksida, 2007; Murray et al., 2007). Ainsi, il semblerait que le cortex périrhinal joue un rôle non négligeable en ce qui concerne

la perception des objets, et plus particulièrement lorsqu'il s'agit de la résolution de situations d'ambiguïté du stimulus où la conjonction des caractéristiques est nécessaire pour une discrimination d'objets correcte (Bussey et al., 2005; Bussey & Saksida, 2007; Murray et al., 2007). L'hippocampe jouerait quant à lui un rôle à un niveau encore supérieur, pour la perception des scènes (Bussey & Saksida, 2007).

Ainsi, certains auteurs (Kivisaari et al., 2013; Newsome et al., 2012) soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'altération non seulement des processus mnésiques, mais également des fonctions perceptives d'ordre plus élevé, que l'on constate dans la maladie d'Alzheimer, peut être expliquée par la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer, qui touche en premier lieu le cortex périrhinal, et qui entraînerait une altération de la capacité des patients Alzheimer à créer des représentations perceptives complexes sur base de la conjonction de caractéristiques.

HYPOTHÈSES DE L'ÉTUDE

Nous venons d'aborder une série de notions qui nous ont conduit aux hypothèses situées au cœur de cette étude. Ainsi, nous avons vu que la maladie d'Alzheimer est caractérisée par un pattern d'altération corticale qui touche de façon précoce le cortex transentorhinal au sein du lobe temporal médian, recouvrant le cortex rhinal (composé des cortex entorhinal et périrhinal) et parahippocampique (Braak et Braak, 1991). Nous avons également constaté que, suite à cette atteinte du cortex périrhinal, les patients Alzheimer montrent un déficit perceptif lorsqu'il s'agit de discriminer des items ayant un recouvrement important de leurs caractéristiques, dû à leur incapacité à former une représentation complexe sur base de la conjonction de caractéristiques. Par ailleurs, il existe un déficit associatif lié au vieillissement normal (Naveh-Benjamin, 2000) et qui est davantage marqué dans la maladie d'Alzheimer (Wolk et al., 2008). Dans le vieillissement normal, ce déclin peut être atténué suite à un encodage des informations au moyen de l'unification (Bastin et al., 2013; Edmonds et al., 2012). Bastin et al. (soumis pour publication) ont cependant montré que les patients Alzheimer ne semblaient pas bénéficier de manière similaire du processus d'unification comme stratégie d'encodage en mémoire épisodique. Ainsi, notre hypothèse pourrait se formuler comme suit: étant donné qu'une atteinte du cortex périrhinal par la maladie d'Alzheimer semble altérer la formation d'une représentation sur base de la conjonction de caractéristiques, se pourrait-il qu'elle empêche également la mise en place du mécanisme d'unification en mémoire épisodique en empêchant la formation d'une représentation unifiée au départ de la conjonction de plusieurs items ou caractéristiques?

Dans cette étude, nous nous intéresserons à l'évaluation de l'intégrité du mécanisme d'unification perceptive chez les patients Alzheimer, ainsi qu'aux processus sous-tendant la reconnaissance épisodique de cette unification.

Pour ce faire, la tâche élaborée par Staresina et Davachi (2010) permettant d'évaluer la reconnaissance d'items unifiés a été adaptée. Nous avons ainsi diminué le nombre d'items à l'encodage et augmenté leur temps de présentation afin que la tâche soit réalisable par des patients Alzheimer. Nous avons également inclus une mesure permettant de vérifier que l'unification a effectivement été réalisée à l'encodage à l'aide d'une question portant sur la taille de l'objet. Cette tâche est intéressante quant à notre question de recherche car elle permet de faire varier la demande pesant sur les processus d'unification tout en gardant un matériel équivalent quant à l'importance de la nouveauté des informations à traiter. Ainsi, si une différence est observée quant à la performance

des participants à cette tâche entre les différentes conditions d'unification, elle sera directement attribuable à la manipulation de la demande pesant sur les processus d'intégration.

L'idée de la présente étude était d'évaluer l'effet de cette manipulation sur la reconnaissance épisodique de patients Alzheimer, en la comparant à celle de participants âgés sains.

La première hypothèse que l'on pourrait poser concernant l'effet de cette manipulation est celle de l'augmentation du temps pris par les participants pour traiter les informations avec l'augmentation de la demande pesant sur les processus d'unification et pour répondre à la question portant sur la taille de l'objet. Ce temps de réaction pourrait ainsi être considéré comme représentatif du temps mis par les sujets pour réaliser l'unification. Cet effet a été mis en évidence dans l'étude de Staresina et Davachi (2010). Ainsi, l'intégrité des capacités d'unification perceptive des patients Alzheimer devrait s'illustrer au travers de leur temps de réaction en comparaison de ceux de participants âgés sains.

De plus, si l'effet de l'unification chez les participants âgés sains permet une réduction voire une disparition des différences mnésiques liées à l'âge, on pourrait s'attendre dans cette population à observer un pattern de résultats similaire à celui mis en évidence par l'étude de Staresina et Davachi (2010) chez des participants jeunes, à savoir une meilleure reconnaissance pour les items simples que pour les items unifiés, mais une absence de différence entre ces items unifiés malgré les différences quant aux demandes pesant sur le processus d'unification. Chez les patients Alzheimer, cependant, le pattern de résultats attendu est moins certain, et trois cas de figure pourraient se manifester.

Dans un premier cas de figure, on pourrait voir apparaître un effet de la demande pesant sur les processus d'unification, avec une performance plus faible en reconnaissance chez les patients lorsque la demande est plus importante. Ce pattern de résultats indiquerait que les processus de création d'un tout perceptif sont altérés par la maladie d'Alzheimer puisqu'une demande plus importante sur ceux-ci perturberait davantage la mémorisation d'associations unifiées, que l'on pourrait alors considérer comme étant plus difficile à mettre en place lorsque la demande est plus grande. Un deuxième cas de figure serait celui de l'intégrité effective des processus d'unification perceptive, avec une performance mnésique tout de même plus faible des patients Alzheimer en comparaison des participants âgés sains en raison de leurs troubles mnésiques. Cependant, dans ce

cas de figure, on ne constatera par contre pas d'effet de la demande pesant sur les processus d'unification.

Une autre hypothèse quant aux résultats de cette étude concerne les processus mis en place lors de la récupération des objets après unification. Les théories actuelles tendent à suggérer que les associations unifiées peuvent être reconnues sur base d'un sentiment de familiarité, contrairement aux associations non-unifiées (Eichenbaum et al., 2007). Alors que la recollection diminue avec le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer, dans des tâches de remember/know/guess telles que celle que nous utiliserons, la familiarité semble résistante aux effets de l'âge dans le vieillissement normal et épargnée plus tardivement dans la maladie d'Alzheimer à un stade léger. Ainsi, nous devrions observer dans les performances des participants un nombre plus important de réponses basées sur la familiarité que sur la recollection. Concernant les patients Alzheimer, les processus mis en place dépendront de l'intégrité -ou non- du mécanisme d'unification. En cas d'unification préservée, les réponses pourraient également se baser sur la familiarité chez les patients.

MÉTHODOLOGIE

1. INTRODUCTION

Une série de tests ont été réalisés en vue d'évaluer les capacités d'unification perceptive en mémoire épisodique chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade léger. Pour ce faire, les patients ainsi que des sujets contrôle ont pris part à une tâche de mémoire épisodique inspirée par l'article de Staresina et Davachi (2010). Ils ont également été soumis à un bilan neuropsychologique (détaillé ci-dessous) lors d'une deuxième séance dans le but de pouvoir caractériser leur performance cognitive de manière objective.

2. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Le groupe expérimental de patients MA est composé de 15 sujets (5 femmes) de 60 à 88 ans. Ils ont tous été diagnostiqués comme étant atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade léger (MMSE >20). Les patients Alzheimer ont été diagnostiqués à la Clinique de la Mémoire du CHU de Liège par le Dr Eric Salmon sur base d'une évaluation neuropsychologique clinique et de biomarqueurs par imagerie cérébrale (hypométabolisme temporo-pariétal et/ou atrophie hippocampique). Les sujets de ce groupe ont fait en moyenne 11,79 ($\pm 4,68$) années d'études et ont un résultat moyen au test de vocabulaire du Mill Hill de 20,29 (/33) ($\pm 6,79$). Leur score moyen au test d'évaluation de la démence de Mattis est de 123,18 ($\pm 9,87$). Ces tests seront plus amplement détaillés ci-après.

Concernant le groupe de participants contrôle, il est composé de 20 participants (12 femmes) de 65 à 83 ans. Le nombre d'années d'étude moyen de ce groupe est de 14,1 ($\pm 3,84$), leur score moyen au test du Mill Hill est de 27,1 ($\pm 4,23$) et celui au test de Mattis est de 140,76 ($\pm 3,73$). Les données démographiques des participants contrôle ainsi que des patients Alzheimer sont résumées dans le tableau 1.

Le recrutement des sujets contrôle s'est fait par voie d'affichage, ainsi que par le bouche à oreille. De plus, une série de critères d'inclusion ont été pris en compte: le fait d'être compatible à la passation d'une IRM, l'absence de séquelles liées à des accidents neurologiques (AVC, commotion cérébrale, méningite ou autre encéphalite, etc), une consommation nulle ou très limitée d'alcool et/ou de drogues et l'absence de prise de médicaments psychoactifs notamment de type anxiolytique, antidépresseur, etc.

Par ailleurs, il est important de préciser que cette expérience a été menée avec l'accord du comité d'éthique hospitalo-facultaire de l'Université de Liège. Conformément à la Déclaration d'Helsinki, les sujets ont signé un formulaire de consentement éclairé quant à leur participation à l'étude après avoir été informés de ses buts et de son déroulement, ainsi que de leur droit de refuser ou de mettre fin à leur participation à tout moment. Ils ont par ailleurs été informés du traitement anonyme et confidentiel dont leurs données feront l'objet.

	Contrôle (n = 20)	MA (n = 15)
Age	71,3 ($\pm 4,75$)	77,47 ($\pm 7,38$)
Nombre d'années d'étude	14,1 ($\pm 3,84$)	11,79 ($\pm 4,68$)
Mill Hill	27,1 ($\pm 4,23$)	20,29 ($\pm 6,79$)
Mattis	140,76 ($\pm 3,73$)	123,18 ($\pm 9,87$)

TABLEAU 1 - DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES DES PARTICIPANTS CONTRÔLE ET DES PATIENTS ALZHEIMER

3. PROCÉDURE DE PASSATION

La passation de l'ensemble des tests a été divisée en deux séances d'une durée d'environ une heure quart chacune. Chaque séance était suivie d'un examen d'imagerie cérébrale, à savoir IRM structurelle et un examen de tomographie par émission de positons avec injection de fluorodeoxyglucose (TEP-FDG) afin de mesurer le métabolisme cérébral. Cependant, les données recueillies lors des examens d'imagerie cérébrale ne seront pas présentées dans le cadre de ce mémoire, les analyses nécessitant davantage de temps et un nombre plus important de sujets. Ces examens dureraient quarante-cinq minutes et une heure trente, respectivement. Lors de la première séance, le sujet participait à trois tests après avoir signé le consentement éclairé et rempli un questionnaire démographique et d'antécédents médicaux:

- Tâche d'intégration perceptive en mémoire épisodique
- Test d'organisation visuelle de Hooper
- Test de vocabulaire de Mill-Hill
- IRM structurelle

La deuxième séance était davantage consacrée à l'évaluation neuropsychologique, à l'aide des tests suivants, dans leur ordre de passation:

- Mémoire logique I de la MEM-III (rappel immédiat)
- Empan de chiffres endroit et envers
- Code
- Stroop
- Test d'évaluation de démence de Mattis
- Mémoire logique II (rappel différé)
- Test des portes
- PET-FDG scan

4. DESCRIPTION DES TESTS COMPORTEMENTAUX

4.1. TÂCHE D'INTÉGRATION PERCEPTIVE EN MÉMOIRE ÉPISODIQUE

Cette tâche adapte la méthodologie utilisée par Staresina et Davachi dans leur article (2010). Elle est informatisée à l'aide du logiciel e-prime et est présentée aux participants sur un écran d'ordinateur portable. La tâche se déroule en deux parties, à savoir une phase d'encodage et une phase de récupération, interrompues par une tâche distractive de calcul mental.

La première partie constitue la phase d'étude incidente, dans laquelle 90 images d'objets ou d'animaux sont présentées au participant. La notion critique de cette phase d'encodage est la façon dont les images sont visuellement présentées aux sujets. En effet, ces images sont soit intactes (fragmentation 0; F0), soit fragmentées en deux parties (F2), soit fragmentées en quatre parties (F4) (avec 30 images par condition). Pour les images fragmentées en deux parties, elles ont été divisées sur leur axe horizontal si la hauteur de l'objet excède sa longueur, et sur l'axe vertical dans le cas inverse, et les deux parties résultant de la division ont été inversées de haut en bas ou de gauche à droite. Pour les images fragmentées en quatre parties, elles ont été mélangées de façon à ce qu'aucune des parties ne soit alignée verticalement ou horizontalement avec sa partie voisine à l'origine. Les images sont présentées pendant une durée de six secondes maximum. Afin de s'assurer de la bonne intégration de l'image à un niveau perceptif par les participants, ceux-ci doivent répondre à la question suivante: "cet objet pourrait-il entrer dans une boîte à chaussures?", avec la possibilité de répondre par "oui", "non" ou "je ne sais pas" si l'image n'est pas reconnue. Les essais ayant reçu une réponse "je ne sais pas" ainsi que les essais pour lesquels la réponse n'a

pas été donnée dans la durée impartie de six secondes ont été exclus de toutes les analyses. Des exemples d'items issus de la phase d'étude sont présentés ci-dessous.



FIGURE 10 - ITEMS-CIBLE EN CONDITIONS DE FRAGMENTATION F0, F2 ET F4

Un test de reconnaissance est ensuite proposé aux participants, succédant à la tâche distractive d'une durée de trois minutes consistant en une série de calculs mentaux simples. Pour cette deuxième partie, le temps de réponse n'est pas limité. 180 images intactes sont ici présentées aux participants. Parmi celles-ci, 90 images sont les items-cibles étudiés précédemment, que les participants voient cette fois-ci sous une forme intacte plutôt que fragmentée. Les 90 autres images sont des distracteurs, chacun étant associé sémantiquement à un item-cible afin d'assurer que la reconnaissance soit faite sur base d'un jugement perceptif plutôt que conceptuel. Les participants reçoivent comme instruction de reconnaître les objets vus précédemment. Puis, pour les objets considérés comme "anciens" (vus), les participants doivent émettre un jugement de type recollection/familiarité/hasard sur base du paradigme remember/know/guess. Un jugement "recollection" sur une image signifie que le sujet se souvient d'avoir vu cette dernière dans la phase d'apprentissage et peut le justifier par une pensée ou une évocation quelconque provoquée par cette image lors de la phase d'encodage. Le type de jugement "familiarité" se base également sur le rappel de l'image par le sujet mais dans ce cas-ci, ce dernier ne peut pas justifier sa réponse que ce soit par une pensée ou autre évocation de la phase d'encodage. Enfin, une réponse de type "hasard" s'applique lorsque le sujet n'est pas certain de la réponse fournie.

Il est également important de préciser que le niveau de fragmentation de chacun des items ainsi que leur désignation en tant qu'item-cible ou distracteur a été contrebalancé et l'ordre de présentation des items varie de façon pseudo-aléatoire de telle sorte qu'il existe six versions différentes du test ayant été administrées aux participants.

Une série de mesures a été calculée sur base de ce test et servira aux analyses ultérieures: les différents temps de réponse pour le jugement "entre/n'entre pas dans une boîte à chaussures" correspondant aux différents niveaux de fragmentation lors de la phase d'encodage, la proportion de reconnaissances correctes (hits) lors de la phase de récupération pour chacun des différents niveaux de fragmentation à l'encodage et le nombre de fausses alarmes (/90). Parmi les hits, la proportion de rappel sur base du jugement recollection/familiarité/hasard a également été calculée. Comme dit précédemment, ces analyses ont été réalisées en excluant les items ayant suscité une réponse de type "je ne sais pas" à l'encodage ainsi que ceux pour lesquels aucune réponse n'a été fournie à l'encodage. Une version plus stricte de ces analyses a enfin été réalisée en excluant également les items entraînant une mauvaise réponse à la question posée lors de la phase d'encodage ("Cet objet pourrait-il entrer dans une boîte à chaussures?") pour lesquels il est difficile de juger si l'erreur vient d'une mauvaise intégration perceptive menant à une identification de l'objet erronée ou si l'erreur est provoquée par un mauvais jugement de la taille de l'objet suite à une intégration perceptive et une identification réussies.

4.2. TEST D'ORGANISATION VISUELLE DE HOOPER (1983)

Le test d'organisation visuelle de Hooper (HVOT; Hooper, 1983) est un instrument utilisé en neuropsychologie afin d'évaluer les capacités visuo-spatiales et l'agnosie. Il s'agit de 30 planches représentant chacune un dessin d'un objet fragmenté en deux ou trois parties dispersées aléatoirement. Les stimuli requièrent une intégration perceptuelle afin de pouvoir être identifiés et nommés. Ce test est utilisé dans le cadre de ce mémoire afin de contrôler l'intégrité des capacités d'intégration perceptive des sujets afin de pouvoir mettre celles-ci en relation avec les performances à la tâche principale de cette étude. Un exemple d'item est illustré dans la figure 11 ci-dessous.

Il faut cependant préciser que le HVOT est critiqué dans la littérature pour être multifactoriel et mesurer diverses capacités indifféremment (Jefferson et al., 2006). En effet, en plus de l'évaluation des capacités d'intégration perceptive, il est ici demandé aux participants de dénommer l'objet représenté une fois celui-ci reconnu. Cela implique donc, comme l'ont montré Moritz et collègues (2004), que les processus sémantiques contribuent à la performance au HVOT. Les performances à ce test sont ainsi significativement associées aux capacités de récupération lexicale chez les patients MCI, ainsi qu'à la capacité de génération rapide de mots, une mesure du fonctionnement exécutif, chez les sujets contrôle (Jefferson et al., 2006). Il est ainsi important de noter que le score

que nous avons utilisé pour réaliser nos analyses est un score corrigé pour l'âge et le nombre d'années d'études.

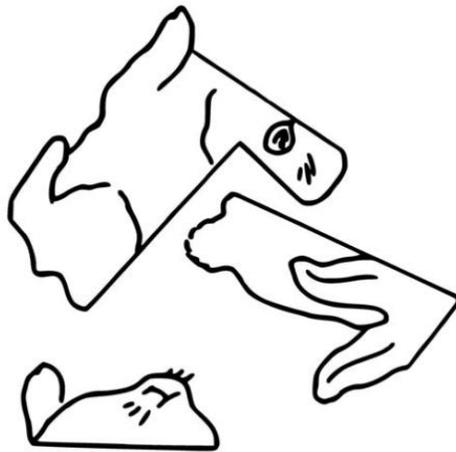


FIGURE 11 - EXEMPLE D'ITEM AU TEST D'ORGANISATION VISUELLE DE HOOPER (1983)

4.3. BATTERIE NEUROPSYCHOLOGIQUE

a) MÉMOIRE LOGIQUE (MEM-III)

Dans ce test évaluant la mémoire épisodique verbale, deux histoires sont présentées aux participants. La deuxième histoire leur est présentée deux fois. A la suite de chacune des présentations, il est demandé aux participants de rappeler l'histoire qui vient de leur être lue en fournissant le plus de détails possible. Cela donne ainsi lieu à un rappel immédiat. Dans un second temps, après environ trente minutes, le sujet doit à nouveau rappeler les deux histoires mais cette fois-ci, sans lecture préalable. Il doit également répondre par oui ou non à une série de questions de reconnaissance portant sur ces histoires. Cela donne ainsi lieu à un rappel différé. Le sujet est coté sur la précision du rappel et sa capacité à se rappeler les thèmes de chacune des histoires.

Il est intéressant dans le cadre de ce mémoire d'obtenir une mesure de mémoire épisodique indépendante de la tâche principale afin, à nouveau, d'en contrôler l'intégrité et d'identifier chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer les fonctions préservées et celles davantage altérées.

b) EMPAN DE CHIFFRES ENVERS ET ENDROIT (WMS-R)

Bien connu des bilans neuropsychologiques, ce test issu de la Wechsler Memory Scale- Revised mesure la capacité de maintien d'informations verbales en mémoire de travail à l'aide de la boucle phonologique ainsi que la manipulation de ces informations au sein de cette dernière via l'administrateur central.

Concrètement, dans une première condition d'ordre direct, il est demandé au sujet de répéter une série de chiffres qui lui est donnée à un rythme d'un chiffre par seconde en commençant par des séries de trois chiffres. Les séries se présentent par groupe de trois essais et leur longueur augmente d'un chiffre lorsqu'au moins un essai sur trois a été réussi. L'empan représente la longueur des séries pour lesquelles au moins deux répétitions correctes ont pu être fournies. Dans une seconde condition d'ordre indirect, le même exercice est proposé aux participants à la différence que dans ce cas, il leur est demandé de répéter les chiffres dans l'ordre inverse à celui dans lequel les chiffres leur ont été donnés. Il s'agit donc de mémoriser les séries et d'effectuer un travail de manipulation de l'information sur ces séries.

c) CODE (WAIS)

Ce test est issu de l'échelle d'intelligence pour adulte de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale) et mesure une série de processus tels que les capacités visuo-constructives, la vitesse de traitement, l'automatisation de procédure, l'attention et les capacités motrices. Dans ce test, il est demandé aux participants de compléter un ensemble de cases vides en un temps limité de 120 secondes en fonction du chiffre attribué à chaque case et auquel est associé un code à reproduire par le sujet. Les participants reçoivent donc pour consigne de réaliser cet exercice le plus rapidement possible.

d) STROOP

Le test de Stroop est un test neuropsychologique qui évalue, au sein du fonctionnement exécutif, la capacité à inhiber le processus automatique de lecture. Ce test se déroule en trois étapes. Dans la première étape, il s'agit de dénomination de rectangles de couleur (bleu, vert, rouge). La deuxième étape consiste en une lecture de noms de couleurs imprimés à l'encre noire. Pour finir, dans l'étape d'interférence, des noms de couleurs sont imprimés dans une encre de couleur différente, interférant avec le nom de la couleur exprimée (par exemple, la couleur « vert » est imprimée en encre rouge) et il est demandé au sujet de dénommer la couleur de l'encre dans laquelle le mot est écrit. Cet exercice nécessite ainsi du sujet d'inhiber son réflexe de lecture.

Chacune des phases comprend dix items d'exemple et cent items de test. A chaque phase, il est demandé au sujet de dénommer ou de lire le plus rapidement possible et la performance du sujet est chronométrée. Les mesures d'intérêt sont les temps de réaction ainsi que le nombre d'erreurs.

e) ECHELLE DÉVALUATION DE LA DÉMENCE DE MATTIS (DRS, DEMENTIA RATING SCALE)

Cette échelle contient des épreuves de mémoire, d'attention, d'initiation verbale et motrice, de visuo-construction et de conceptualisation. Elle permet ainsi une évaluation globale du fonctionnement cognitif. Cependant, il faut préciser que l'évaluation reste très générale et que cette échelle ne montre que peu de sensibilité pour les performances proches de la normale. Un score sur 144 est ainsi obtenu suite à la passation de ce test et permettra, dans le cadre de ce mémoire, de différencier les patients atteints de la maladie d'Alzheimer des participants contrôle ou, le cas échéant, de repérer les participants contrôle ayant un score anormalement bas.

f) TEST DES PORTES

Le test des portes de Baddeley et al. (1994) est issu d'un éventail plus large de tests visant à évaluer plusieurs aspects de la mémoire épisodique. Le test des portes est un test de reconnaissance évaluant la mémoire visuelle. Il se compose de deux parties (A et B) de difficulté croissante. Pour chaque partie, 12 portes sont présentées aux participants pendant 3 secondes chacune. Chaque partie d'encodage est suivie par une partie de reconnaissance composée de douze planches représentant chacune quatre portes. La tâche du sujet consiste à reconnaître la porte vue précédemment parmi les quatre portes présentées. Dans la série B, les distracteurs sont plus proches de l'item-cible que dans la série A, rendant ainsi la reconnaissance plus difficile.

g) TEST DE VOCABULAIRE DE MILL-HILL

L'échelle de vocabulaire de Mill Hill est constituée de 33 items pour lesquels le sujet doit choisir, parmi six propositions, le mot synonyme au mot présenté en écriture majuscule. Ce test verbal évalue les connaissances académiques et lexicales comme représentatives de l'intelligence cristallisée.

RÉSULTATS

Les analyses que nous réaliserons sur les performances des sujets à la tâche d'intégration en mémoire épisodique se feront à deux niveaux.

Dans un premier temps, nous analyserons les performances des participants quant aux réponses fournies lors de l'encodage. Nous nous intéresserons d'une part à l'exactitude des réponses à la question "cet objet pourrait-il entrer dans une boîte à chaussures" afin de nous assurer de l'unification effective des items fragmentés. D'autre part, nous analyserons les temps de réaction pour ces réponses afin d'évaluer l'hypothèse selon laquelle l'augmentation de la demande sur les processus d'unification provoquerait un temps de traitement de l'information plus important. Les analyses seront effectuées principalement au travers d'analyses de variance à mesures répétées réalisées sur les résultats moyens des deux groupes de participants au travers des trois niveaux de fragmentation.

Dans un second temps, nous nous pencherons sur les performances des sujets en reconnaissance épisodique d'items unifiés. Nous analyserons ainsi plusieurs mesures, que nous soumettrons à une ANOVA à mesures répétées 2 (groupe) x 3 (niveau de fragmentation): la proportion de reconnaissance correcte pour chaque niveau de fragmentation à l'encodage, la proportion de fausses alarmes, un indice corrigé de reconnaissance calculé selon la formule "hits-fausses alarmes" et la proportion de réponses correctes basées sur la recollection et sur la familiarité pour chaque niveau de fragmentation.

Enfin, deux remarques doivent être faites. Premièrement, il est important de rappeler qu'il existe deux versions de chaque mesure ou variable que nous analyserons. Dans une première version, nous avons exclu des analyses tous les items considérés comme n'ayant pas été correctement identifiés lors de la phase d'encodage. Cela inclut les items ayant mené à une réponse erronée à la question "cet objet pourrait-il entrer dans une boîte à chaussures?" ainsi que les items ayant suscité une réponse "je ne sais pas" et ceux pour lesquels aucune réponse n'a été fournie dans le délai imparti. La deuxième version est moins stricte quant à l'exclusion des items des analyses et considère que les items présentés peuvent mener à une réponse ambiguë à la question "cet objet pourrait-il entrer dans une boîte à chaussures?" qui, bien qu'erronée selon nos critères, ne signifie pas nécessairement que l'unification n'a pas été réalisée. Dans cette version, seuls les items pour lesquels aucune réponse n'a été fournie ainsi que ceux ayant suscité une réponse "je ne sais pas" à

la phase d'encodage ont été exclus des analyses subséquentes. Lorsque ces deux versions mèneront à des résultats similaires, nous ne présenterons que les résultats obtenus par la plus stricte de ces deux versions.

Une deuxième remarque concerne la description de la population illustrée dans le tableau ci-dessous. Nous constatons que l'appariement des participants âgés sains et des patients Alzheimer n'a pas pu être réalisé et qu'il subsiste une différence d'âge significative entre les deux groupes expérimentaux. Pour cette raison, toutes les analyses statistiques ont été réalisées en contrôlant l'effet de l'âge avec cette variable en covariée.

Par ailleurs, on peut constater dans ce tableau 2 ci-dessous qu'il reprend les moyennes et écarts-types concernant les caractéristiques démographiques des deux groupes expérimentaux, ainsi que leur score respectif à l'échelle de Mattis ainsi qu'au test d'organisation visuelle de Hooper. Le tableau reprend également les résultats de la comparaison des deux groupes pour chacune de ces variables³ (le p est arrondi au millième près).

	Contrôle (n=20)	MA (n=15)	t	p
Age	71,30 (±4,75)	77,47 (±7,38)	-3,01	< 0,01
Niveau d'étude	14,1 (±3,84)	11,79 (±4,68)	1,58	0,124
Mattis	140,76 (±3,73)	123,18 (±9,87)	2,79*	< 0,05*
Hooper	23,3 (±2,69)	14,42 (±5,05)	5,63*	< 0,001*

TABLEAU 2- CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES DEUX GROUPES EXPÉRIMENTAUX ET RÉSULTAT DE LA COMPARAISON ENTRE LES GROUPES

De plus, on trouvera en annexe les moyennes et écarts-types des deux groupes expérimentaux à l'ensemble de tests inclus dans le bilan neuropsychologique, ainsi que les résultats des comparaisons réalisées entre ces deux groupes.

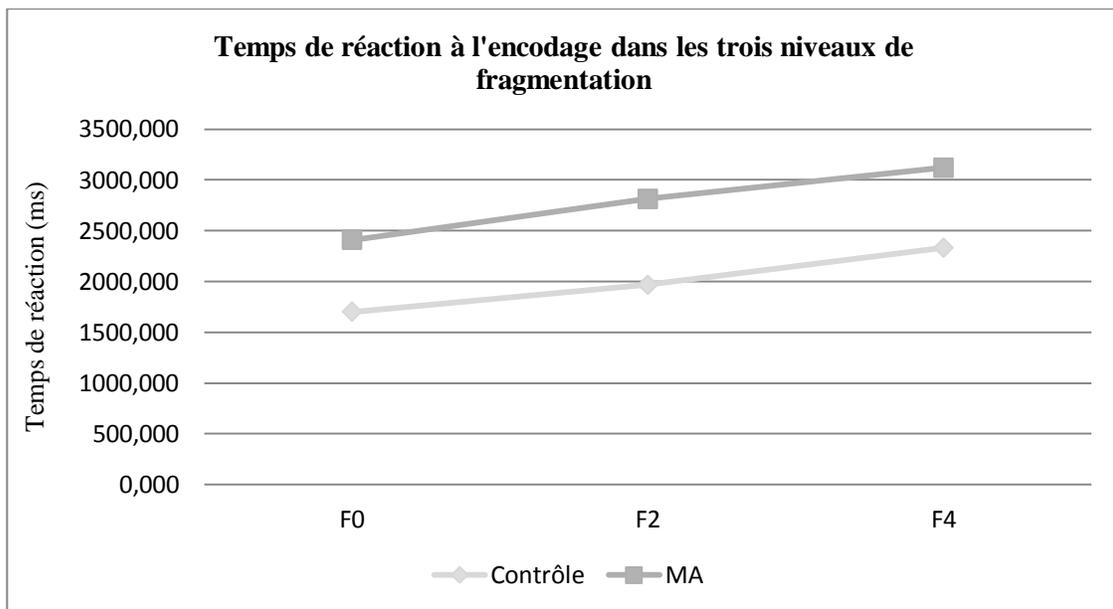
³ Dans les cas de violation des conditions d'homoscédasticité menant à un rejet de l'hypothèse nulle du t de Student selon laquelle les variances dans les différents groupes sont égales, ce sont la valeur "approchée" du t de Satterthwaite ainsi que la probabilité de dépassement correspondante qui sont présentées. Ces situations sont indiquées par un astérisque (*) dans le tableau2 ci-dessus.

1. ANALYSE DES MESURES À L'ENCODAGE

1.1. TEMPS DE RÉACTION

Etant donné l'augmentation de la demande sur les processus d'unification avec l'augmentation du nombre de fragments composant les items-cible de la phase d'encodage, nous avons postulé une augmentation subséquente du temps de réaction représentant le temps mis par les sujets pour unifier les fragments. Afin d'évaluer cette hypothèse, nous avons réalisé une ANOVA à mesures répétées 2 (groupe) x 3 (niveau de fragmentation) sur les temps de réaction. Le graphique 1 représente la moyenne des temps de réaction (en millisecondes) des deux groupes expérimentaux pour chaque niveau de fragmentation des items.

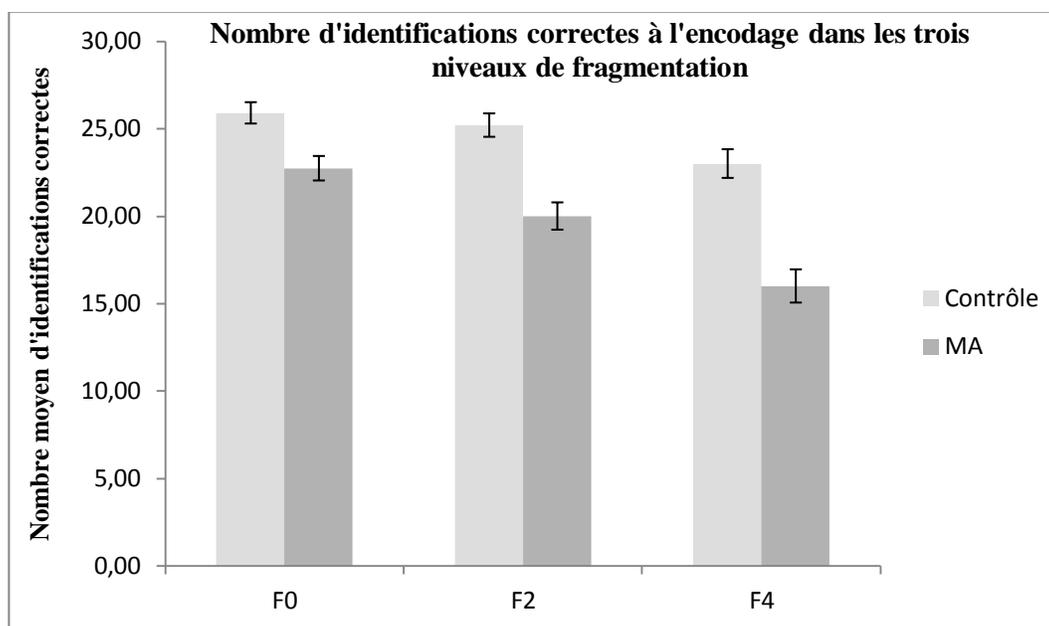
On constate que les patients Alzheimer ont un temps de réaction significativement plus long que les participants contrôle ($F= 9,06$; $p<0,01$). Par contre, il n'y a pas d'effet du niveau de fragmentation des items sur les temps de réaction ($F= 1,50$; $p= 0,23$), ni d'interaction entre le niveau de fragmentation et le groupe expérimental ($F= 0,67$; $p= 0,52$).



GRAPHIQUE 1- TEMPS DE RÉACTION À L'ENCODAGE (MS) POUR LES TROIS NIVEAUX DE FRAGMENTATION

1.2. EXACTITUDE DES RÉPONSES

Nous avons ensuite comparé l'exactitude des réponses à la question "cet objet pourrait-il entrer dans une boîte à chaussures?" afin de s'assurer du fait que les items ont été correctement unifiés et identifiés par les deux groupes expérimentaux. A nouveau, une ANOVA à mesures répétées 2 (groupe) x 3 (niveau de fragmentation) a été réalisée sur les données. Les nombres moyens de réponses correctes sont présentés dans le graphique 2 ci-dessous.



GRAPHIQUE 2 - NOMBRE MOYEN DE HITS À L'ENCODAGE DANS LES TROIS NIVEAUX DE FRAGMENTATION

On constate un effet du groupe avec un nombre moyen d'identifications correctes significativement plus important chez les participants contrôle en comparaison des patients Alzheimer ($F(2, 64) = 14,53; p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet du niveau de fragmentation ($F(2, 64) = 1,14; p = 0,33$). Par contre, on constate ici une interaction entre le niveau de fragmentation et le groupe expérimental ($F(2, 64) = 5,75; p < 0,01$).

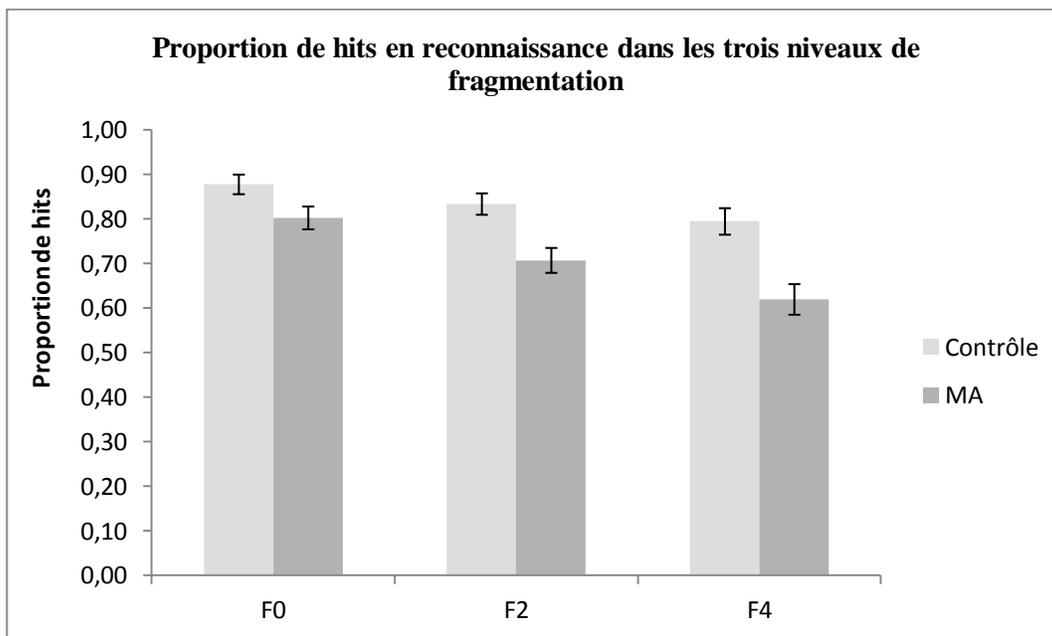
Afin d'explorer cette interaction, nous avons réalisé un test post-hoc de Newman-Keuls sur les données. On constate ainsi que la performance des participants contrôle ne diffère pas au travers des trois conditions de fragmentation. On voit également que l'exactitude des réponses fournies par les patients Alzheimer diminue significativement entre chaque condition lorsque le niveau de fragmentation augmente ($p < 0,001$ pour chaque comparaison). De plus, il est intéressant de noter que l'exactitude des réponses des patients est significativement moins bonne que celle des participants contrôle dans chaque niveau de fragmentation ($p < 0,05$ en F0; $p < 0,001$ en F2 et F4).

Par ailleurs, l'exactitude des réponses à l'encodage dans les trois niveaux de fragmentation a été corrélée avec le score corrigé obtenu au test de Hooper (1983). Cette analyse a mis en évidence une corrélation significative entre le résultat au test de Hooper (1983) et la performance des participants en organisation perceptive à la tâche d'intégration dans les niveaux de fragmentation F0 ($r = ,671, p < 0,001$), F2 ($r = ,736, p < 0,001$) et F4 ($r = 618, p < 0,001$).

2. RÉSULTATS AU TEST DE RECONNAISSANCE

2.1. PERFORMANCES EN RECONNAISSANCE

La deuxième étape de ces analyses a ensuite été de comparer la performance de reconnaissance des items unifiés chez les participants contrôle et les patients Alzheimer. Une ANOVA à mesures répétées 2 (groupe) x 3 (niveau de fragmentation) a donc été réalisée sur la proportion moyenne de hits pour chaque niveau de fragmentation. Les résultats de la version la plus stricte de cette mesure sont présentés dans le graphique 3 ci-dessous.



GRAPHIQUE 3 - PROPORTION DE HITS EN RECONNAISSANCE DANS LES TROIS NIVEAUX DE FRAGMENTATION

Les résultats de l'analyse montrent un effet principal du groupe expérimental ($F(2, 64) = 16,47; p < 0,001$) avec une meilleure reconnaissance chez les participants contrôle en comparaison des patients Alzheimer. Il n'y a par contre pas d'effet principal du niveau de fragmentation ($F(2, 64) = 2,62; p = 0,08$). Enfin, l'interaction entre le groupe et le niveau de fragmentation est significative ($F(2, 64) = 3,73; p < 0,05$), avec les patients montrant une performance équivalente à celle des

sujets contrôle à un niveau de fragmentation zéro ($p = 0,14$) mais significativement moins bonne en condition de fragmentation F2 ($p < 0,01$) et F4 ($p < 0,001$) comme montré par un test post-hoc de Newman-Keuls.

Ce test a également permis de montrer que chez les sujets contrôle, la performance en reconnaissance est équivalente au travers des différents niveaux de fragmentation. Chez les patients Alzheimer, par contre, la performance diminue significativement à chaque niveau de fragmentation, avec une performance plus faible dans la condition F2 en comparaison de la condition F0 ($p < 0,05$) et dans la condition F4 en comparaison de la condition F2 ($p < 0,05$).

Par ailleurs, nous avons également analysé les proportions de fausses alarmes au travers des deux groupes expérimentaux. Un test t a ainsi permis de montrer une proportion de fausses alarmes significativement plus élevée chez les patients Alzheimer en comparaison des participants contrôle ($t(33) = -3,06; p < 0,01$). De même, lorsqu'on calcule un indice de discrimination de reconnaissance corrigé de type "hits-fausses alarmes", une différence significative est à nouveau mise en évidence entre les deux groupes ($t(33) = 5,41; p < 0,001$).

Enfin, les performances en reconnaissance ont été corrélées avec le score au test de Hooper (1983) ainsi que les scores au test des portes, qui évalue également la mémoire visuelle. Cette analyse a mis en évidence une corrélation significative entre la performance des participants à la partie A du test des portes et les hits en reconnaissance dans les trois niveaux de fragmentation F0 ($r = ,376, p < 0,05$), F2 ($r = ,529, p < 0,01$) et F4 ($r = ,406, p < 0,05$).

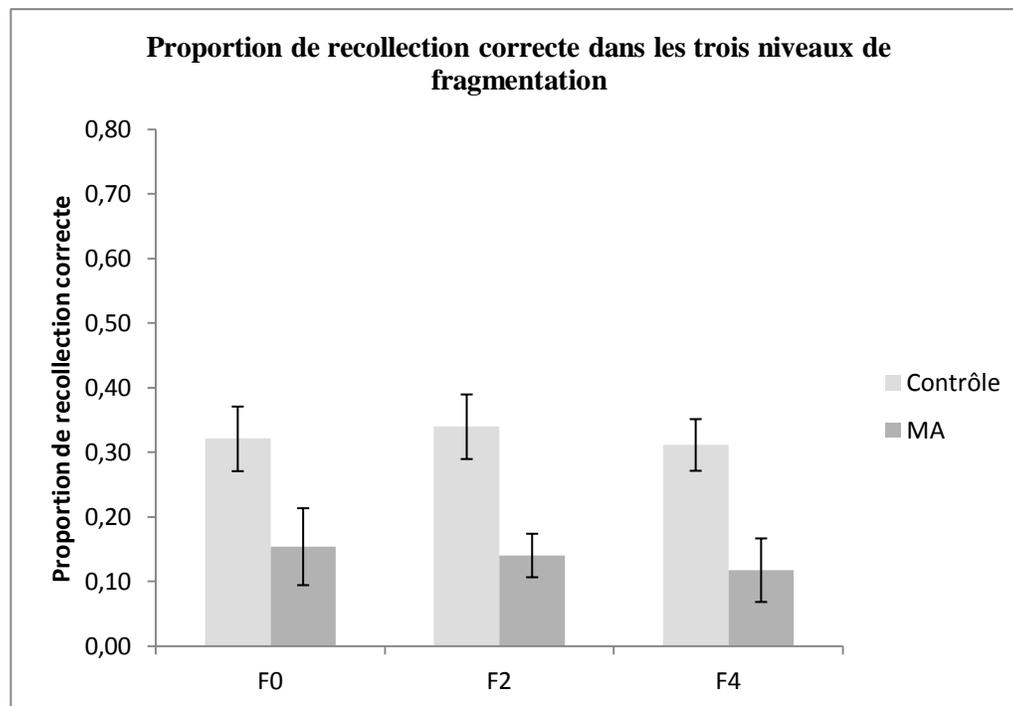
Le score à la partie B du test des portes n'est pas corrélé significativement avec les performances en reconnaissance dans les niveaux de fragmentation F0 et F2, mais il corrèle significativement avec ces performances au niveau de fragmentation F4 ($r = ,412, p < 0,05$).

Enfin, il est intéressant de noter l'existence d'une corrélation significative entre le score au test de Hooper (1983) et les hits en reconnaissance au niveau de fragmentation F0 ($r = ,409, p < 0,05$) et F2 ($r = ,399, p < 0,05$). La corrélation entre les scores au test de Hooper et le niveau de fragmentation F4 n'est par contre pas significative.

2.2. ANALYSE DES MESURES REMEMBER/KNOW/GUESS

Enfin, nous avons analysé les réponses concernant le type de processus recruté lors de la reconnaissance issues du paradigme remember/know/guess. Les mesures que nous analyserons sont les proportions de réponses de recollection, familiarité ou hasard correctes, calculées par la formule "nombre de hits (en R, K ou G respectivement)/nombre d'items à l'encodage"⁴. Une analyse a été réalisée pour chaque type de réponse (R, K et G) au travers des trois niveaux de fragmentation et des deux groupes expérimentaux, de sorte qu'il y ait une ANOVA à mesures répétées 2 (groupe) x 3 (niveau de fragmentation) pour chaque type de réponse. Les résultats sont présentés dans les graphiques 4, 5, et 6 ci-dessous.

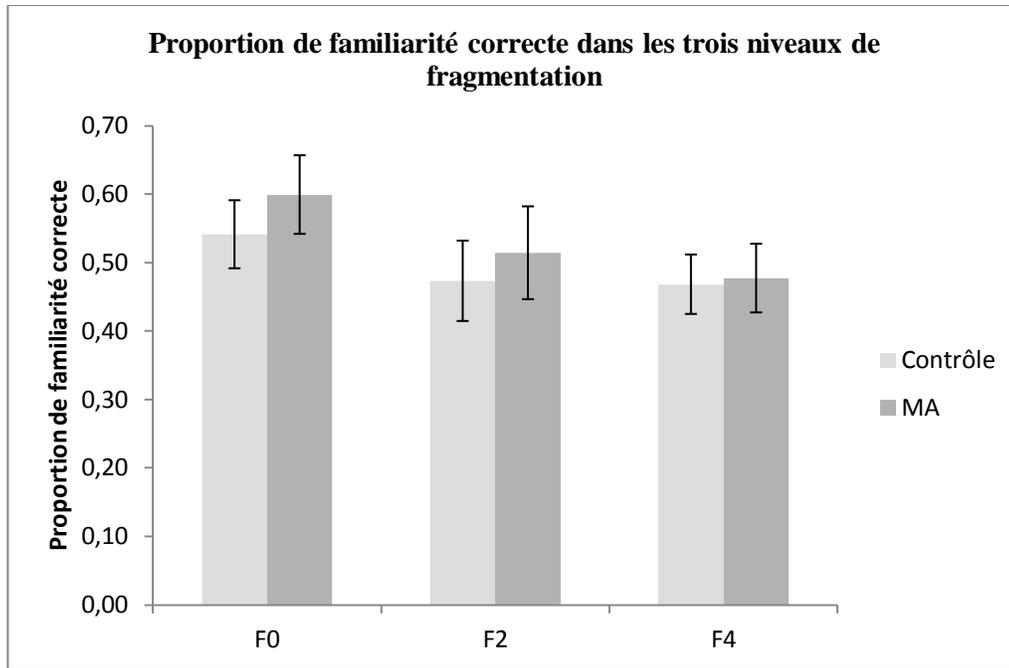
Concernant les réponses "remember", les résultats de l'analyse sur les proportions de recollection correcte mettent en évidence un effet significatif du groupe expérimental avec davantage de réponses "remember" correctes chez les participants contrôle en comparaison des patients MA ($F(2, 64) = 5,26; p < 0,05$). Il n'y a par contre pas d'effet du niveau de fragmentation ($F(2, 64) = 1,36; p = 0,26$) ni d'interaction entre le groupe et le niveau de fragmentation ($F(2, 64) = 0,65; p = 0,52$). Les résultats sont présentés dans le graphique 4.



GRAPHIQUE 4 - PROPORTION DE RECOLLECTION CORRECTE DANS LES TROIS NIVEAUX DE FRAGMENTATION

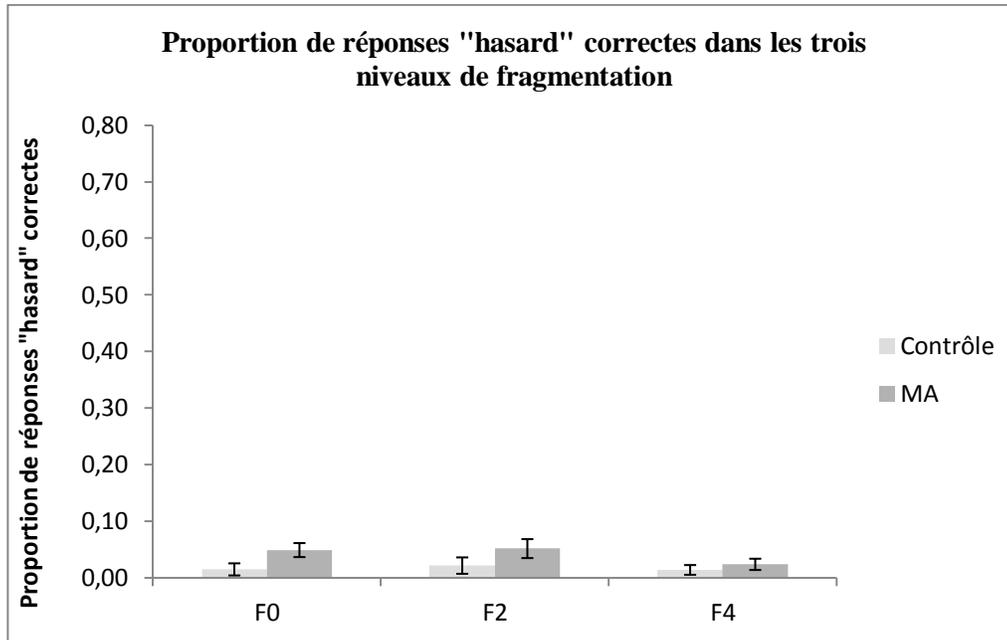
⁴ Ici également, les résultats présentés sont ceux issus de la version la plus stricte de chacune des mesures, excluant tous les items ayant suscité une réponse incorrecte à l'encodage.

L'analyse des réponses de type "know" ne met en évidence aucun effet principal, ni du niveau de fragmentation ($F(2,64) = 0,37; p = 0,69$), ni du groupe ($F(2,64) = 0,13; p = 0,72$) et l'interaction n'est pas significative ($F(2,64) = 0,21; p = 0,81$). Ces résultats sont illustrés dans le graphique 5.



GRAPHIQUE 5 - PROPORTION DE FAMILIARITÉ CORRECTE DANS LES TROIS NIVEAUX DE FRAGMENTATION

Enfin, les analyses des réponses de la proportion de réponses "guess" correctes n'ont mis en évidence aucun effet significatif du groupe ($F(2, 64) = 2,09; p = 0,16$), ni du niveau de fragmentation ($F(2, 64) = 2,40; p = 0,10$), ni d'interaction entre le groupe et le niveau de fragmentation ($F(2, 64) = 1,03; p = 0,36$). Ces proportions sont représentées dans le graphique 6 ci-dessous.



GRAPHIQUE 6 - PROPORTION DE RÉPONSES "HASARD" CORRECTES DANS LES TROIS NIVEAUX DE FRAGMENTATION

Les moyennes et écarts-types des proportions de réponses correctes des deux groupes pour les trois types de réponse au travers des trois niveaux de fragmentation sont récapitulés dans le tableau ci-dessous:

	R			K			G		
	F0	F2	F4	F0	F2	F4	F0	F2	F4
Contrôle	0,32 (±0,05)	0,34 (±0,05)	0,31 (±0,04)	0,54 (±0,05)	0,47 (±0,06)	0,47 (±0,04)	0,01 (±0,01)	0,02 (±0,01)	0,01 (±0,01)
MA	0,15 (±0,06)	0,14 (±0,03)	0,12 (±0,05)	0,59 (±0,06)	0,51 (±0,06)	0,48 (±0,05)	0,05 (±0,01)	0,05 (±0,02)	0,02 (±0,01)

TABLEAU 3 - MOYENNES ET ÉCARTS-TYPES DES PROPORTIONS DE RÉPONSES CORRECTES

DISCUSSION

La présente étude s'est inscrite dans la suite logique d'une étude réalisée par Bastin et al. (soumis pour publication). Ces auteurs ont mis en évidence une altération des processus d'unification en mémoire épisodique à un niveau conceptuel dans la maladie d'Alzheimer. Cependant, aucune étude n'a jusqu'alors été réalisée afin d'évaluer l'intégrité de ces processus d'unification à un niveau perceptif dans une population de patients atteints de la MA.

Le but de cette étude était donc de déterminer l'intégrité des processus d'unification perceptive en mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer au travers d'une tâche d'intégration perceptive sur base de stimuli visuels fragmentés (Staresina & Davachi, 2010). La demande quant à la mise en place du processus d'unification était modulée en augmentant systématiquement le nombre de fragments à intégrer afin de constituer une représentation unifiée du stimulus. La reconnaissance était évaluée par le paradigme "oui/non", et les processus contribuant à la reconnaissance dans le cadre des modèles en deux processus de reconnaissance ont été évalués par le paradigme "remember/know/guess" (Gardiner & Java, 1990; Tulving, 1985). L'ensemble de ces données, ainsi que celles issues de la phase de reconnaissance ont ainsi été analysées.

Les patients Alzheimer ont montré une performance altérée en reconnaissance d'items unifiés en comparaison des items intacts à l'encodage. De plus, leur performance décline lorsque l'on augmente la demande pesant sur les processus d'unification. Cependant, une analyse plus approfondie des résultats met en évidence une altération similaire des performances dès la première étape du processus, lors de l'intégration des fragments en une représentation unifiée, suggérant un déficit des patients Alzheimer pour la reconstitution de représentations unifiées au départ de plusieurs fragments d'images.

1. INTÉGRATION PERCEPTIVE ET MALADIE D'ALZHEIMER

1.1. L'ORGANISATION VISUELLE ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

Les résultats issus de la phase d'encodage montrent donc un déficit quant aux processus d'unification perceptive. Il faut également noter que le déficit observé chez les patients Alzheimer ne se limite pas aux items à unifier, mais est également présent pour les items intacts à l'encodage, puisqu'on constate une performance plus faible en condition de fragmentation zéro chez les patients Alzheimer en comparaison des participants contrôle.

Les résultats au test d'organisation visuelle de Hooper vont également dans le sens d'une altération des processus d'organisation visuelle, puisqu'ils montrent une performance significativement plus faible des patients Alzheimer en comparaison des participants contrôle.

Ces résultats rejoignent une série de données déjà existantes. En effet, plusieurs auteurs ont mis en évidence un déficit dans la maladie d'Alzheimer quant aux processus perceptifs d'ordre plus élevé comme les capacités d'organisation visuo-perceptive (Alegret et al., 2009, 2010, 2012; Jefferson et al., 2006; Paxton et al., 2007) ou l'identification visuelle d'objets (Done & Hajilou, 2005; Viggiano et al., 2007), traduisant une forme d'agnosie visuelle malgré des performances "normales" sur des mesures de perception visuelle simples (Alegret et al., 2009, 2010, 2012; Rizzo, Anderson, Dawson, & Nawrot, 2000). Rizzo et al. (2000) considèrent d'ailleurs que cette altération des patients Alzheimer quant au traitement des informations visuelles représente un déficit-clé de la pathologie et peut être utilisée afin de suivre la progression de la maladie. Cependant, parmi les nombreuses études réalisées sur la perception visuelle dans la maladie d'Alzheimer, peu d'entre elles se sont intéressées à l'organisation visuelle en tant que telle, permettant d'organiser des fragments d'images en un tout unifié sur le plan perceptif.

L'étude de Paxton et al. (2007) s'est penchée sur le sujet. Ces auteurs ont utilisé le test d'organisation visuelle de Hooper afin d'évaluer cette capacité d'organisation perceptive chez des patients Alzheimer et de la distinguer de celle de participants contrôle. Cette étude a mis en évidence un déficit dans la performance des patients à ce test en comparaison de celle des participants contrôle. Cependant, ces résultats sont tout de même à prendre avec précaution, car la tâche de Hooper est sujette à plusieurs critiques. Parmi ces critiques, on retrouve le fait que ce test implique une composante de dénomination qui peut mener à une performance d'identification d'objets altérée dans les populations cliniques souffrant d'anomie (Paxton et al., 2007). Cela a

notamment été mis en évidence dans une étude de Schultheis et al. (2000) réalisée sur des patients présentant une anomie et qui montrent une performance altérée dans une version standard du HVOT, mais améliorent significativement leur performance dans une version du test à choix multiple qui ne nécessite pas de dénomination. Il est donc important de préciser que les résultats issus de l'étude de Paxton et al. (2007) ont été obtenus en utilisant un score corrigé pour l'anomie visant à contrôler les effets éventuels liés à la composante de dénomination qu'implique le test de Hooper et qui est altérée dans la maladie d'Alzheimer (Jefferson et al., 2006; Paxton et al., 2007).

Néanmoins, l'utilisation de ce test pose tout de même question. En effet, au-delà de la composante purement langagière et de l'anomie rencontrée par les patients qui pourrait interférer avec leur performance au test et qui a dès lors été contrôlée à l'aide d'un score corrigé, Jefferson et al. (2006) ont montré que ce test implique des capacités cognitives davantage liées au fonctionnement exécutif, qui est également atteint par la maladie d'Alzheimer (Dixon et al., 2004). Jefferson et al. (2006) mentionnent notamment la capacité de dénomination rapide. Dans ce cadre, la mesure d'identification correcte à l'encodage utilisée dans notre tâche pourrait s'avérer plus adaptée, puisqu'elle ne comporte pas cette composante de dénomination rapide, mais permet tout de même d'évaluer l'identification correcte des objets une fois les fragments unifiés à l'aide de la question "cet objet pourrait-il entrer dans une boîte à chaussures?".

Dans ce sens, notre étude semble mettre en évidence, de façon bien plus explicite que jusqu'alors, un déficit des patients Alzheimer en organisation visuelle puisque l'on observe une performance altérée en identification d'objets chez les patients Alzheimer en comparaison des participants contrôle ainsi qu'une diminution de la performance des patients Alzheimer avec l'augmentation du nombre de fragments à unifier en un tout perceptif. Ces effets ne peuvent être attribués ni aux capacités langagières de dénomination puisque celles-ci ne sont pas recrutées, ni à la capacité de dénomination rapide au sein du fonctionnement exécutif telle que décrite par Jefferson et al. (2006). Notons par ailleurs la corrélation significative importante entre les performances au test de Hooper et celles en identification d'objets sur base de la création d'un tout perceptif à notre tâche expérimentale. De plus, l'analyse des temps de réaction va également dans le sens d'une plus grande difficulté pour les patients Alzheimer en organisation visuelle, comme indiquée par un temps de réaction significativement plus long chez les patients en comparaison des participants contrôle. Il est toutefois intrigant de n'observer aucun effet du niveau de fragmentation sur les temps de réaction des patients, mais cela pourrait éventuellement s'expliquer par le temps limité qui

leur a été imparti pour identifier les objets. Il faut néanmoins rester vigilant à la possibilité que ce temps de réaction plus long puisse refléter un ralentissement sensori-moteur ou des processus de prise de décision (Rizzo et al., 2000). Cette performance ne peut donc être utilisée seule pour faire des inférences quant aux processus d'organisation visuelle.

1.2. LA CONJONCTION DES CARACTÉRISTIQUES ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

Etant donné que plusieurs capacités au sein du domaine visuel semblent altérées par la maladie d'Alzheimer, il pourrait être intéressant d'identifier, dans la mesure du possible, la fonction plus générale qui sous-tend l'ensemble de ces capacités et dont l'altération entraînerait celle du processus d'organisation visuo-perceptive (Alegret et al., 2009, 2010, 2012; Jefferson et al., 2006; Paxton et al., 2007), mais également d'identification d'objets (Done & Hajilou, 2005; Viggiano et al., 2007) ou encore d'analyse visuo-spatiale (Rizzo et al., 2000). Puisqu'on constate que la création d'un tout perceptif semble croître en difficulté avec l'augmentation de la charge pesant sur les processus d'intégration ou d'organisation visuelle, cette fonction plus générale pourrait correspondre aux processus visuels de niveau "moyen", aussi appelés processus d'organisation perceptive, et qui sont particulièrement recrutés dans des tâches nécessitant l'unification. Ces processus sont ceux qui nous permettent d'organiser et de structurer notre monde visuel en regroupant les éléments qui le composent selon des lois définies, dans le but de leur donner du sens. Le déficit perceptif des patients apparaîtrait donc avant même que l'information visuelle n'atteigne un niveau de traitement élevé donnant accès à l'identification de l'objet.

Festa et al. (2005) spécifient cette hypothèse et parlent d'un problème rencontré par les patients dans le processus de binding des caractéristiques, ou encore dans la capacité d'intégration sensorielle. En effet, au sein même des processus visuels de niveau moyen, plusieurs étapes sont distinguées. La première étape consiste en l'extraction des caractéristiques, et ce n'est qu'à l'étape suivante, l'étape d'intégration des caractéristiques, que le binding ou la conjonction des caractéristiques intervient. Cela permet ensuite à des processus plus complexes de se mettre en place, tels que l'identification d'objets (Tales et al., 2002).

Festa et al. (2005) illustrent cette hypothèse concernant la possibilité d'un déficit en binding des caractéristiques dans la maladie d'Alzheimer par une étude de Tales et al. (2002) qui met en évidence une performance altérée des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à une tâche de recherche d'item sur base de conjonction de caractéristiques en comparaison de cette même tâche

mais réalisée sur base d'une seule caractéristique. Tales et al. (2002) attribuent à ce résultat plusieurs explications possibles. Ils considèrent, comme Festa et al. (2005), l'hypothèse d'un déficit en binding de caractéristiques, de sorte que le système visuel des patients Alzheimer soit incapable d'établir une communication efficace entre différentes descriptions de caractéristiques, mais ils envisagent également d'autres possibilités, telles qu'un déficit dans les processus de groupement⁵ ou de segmentation des informations visuelles.

Ces hypothèses alternatives ont cependant été écartées par Festa et al. (2005), de même que l'explication de ce phénomène sur base d'un déclin cognitif global (Rizzo et al., 2000). Festa et al. (2005) ont utilisé une tâche d'intégration sensorielle visuelle dans laquelle la demande quant aux processus de groupement et de segmentation a été appariée au travers des conditions, qui différaient dès lors uniquement quant aux demandes pesant sur les processus de binding. Ils ont ainsi fait la démonstration d'une altération des processus de binding "online" des caractéristiques chez les patients Alzheimer lorsque les caractéristiques à intégrer proviennent de régions corticales distinctes, et ce malgré une capacité intacte à traiter chacune des informations visuelles indépendamment l'une de l'autre. Selon ces auteurs, cela s'expliquerait par un syndrome de déconnexion cortico-corticale dans la maladie d'Alzheimer qui entraînerait une perte d'efficacité dans l'interaction entre les différentes aires corticales.

Cette interprétation d'une altération de la capacité de binding entre les caractéristiques nous permettrait ainsi d'expliquer le pattern de résultats obtenu à notre tâche d'intégration perceptive et le déficit observé chez les patients Alzheimer en organisation visuelle.

⁵ Le processus de groupement est distinct du processus de binding. Il concerne la capacité à représenter conjointement des membres similaires d'un échantillon distribués dans un espace donné alors que le binding est la capacité à représenter conjointement les différentes caractéristiques d'un même item.

2. UNIFICATION, MÉMOIRE ÉPISODIQUE ET MALADIE D'ALZHEIMER

Suite à cette étape de création d'un tout perceptif sur base de fragments d'items, intéressons-nous à la reconnaissance ultérieure de ce tout unifié. Il a été proposé que la reconnaissance d'items unifiés puisse être sous-tendue par un sentiment de familiarité (Yonelinas et al., 1999; Yonelinas, 2002), contrairement à la reconnaissance d'associations qui dépend de la recollection (Yonelinas, 2002). Il a également été suggéré par Simon et Bastin (sous presse) que la familiarité puisse être mieux préservée que la recollection dans la maladie d'Alzheimer, malgré le fait que les résultats des études dans ce domaine soient plutôt mitigés (pour une revue, voir Simon & Bastin, sous presse). Or, Bastin et al. (2013) ont mis en évidence une altération des processus d'unification dans la maladie d'Alzheimer, malgré une éventuelle préservation relative de la familiarité (Simon & Bastin, sous presse).

Suite à ces constats, nous avons émis plusieurs hypothèses quant aux performances en reconnaissance d'items unifiés chez les patients Alzheimer. En cas d'altération des processus d'unification, comme suggéré par Bastin et al. (soumis pour publication), nous nous attendions à observer une dégradation des performances des patients avec l'augmentation de la demande pesant sur les processus d'unification ou, autrement dit, avec l'augmentation du nombre de fragments à unifier à l'encodage. Dans un autre cas de figure, les processus d'unification pourraient être préservés, se basant sur un sentiment de familiarité épargné par la maladie, et dans ce cas, nous n'aurions pas observé d'effet de la demande pesant sur les processus d'unification au travers des différents niveaux de fragmentation. Nous en aurions ainsi déduit que, comme dans le vieillissement normal (Bastin et al., 2013; Edmonds et al., 2012), une stratégie d'encodage sur base de l'unification permet d'atténuer le déclin associatif en mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer.

2.1. LA RECONNAISSANCE D'ITEMS UNIFIÉS ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

Dans la présente étude, la mémoire pour les items unifiés peut être évaluée après avoir éliminé tous les items soupçonnés de ne pas avoir mené à une unification réussie à l'encodage. Ainsi, en ne considérant que les items ayant vraisemblablement mené à la création d'un tout perceptif, permettant une identification correcte, les résultats à la tâche de reconnaissance montrent que, chez les patients Alzheimer uniquement, persiste un effet lié au niveau de fragmentation pour les items unifiés.

Ainsi, on constate que les participants contrôles parviennent à un niveau de performance équivalent pour la reconnaissance des items présentés intacts à l'encodage et celle des items fragmentés à l'encodage et qui ont dû être unifiés. Ces résultats confortent ceux issus d'une série d'études précédentes (Bastin et al., 2013; Edmonds et al., 2012) et mettent en évidence qu'un encodage réalisé au travers du processus d'unification a permis aux participants âgés sains d'atténuer le déclin associatif qui accompagne le vieillissement normal (Naveh-Benjamin, 2000). Par contre, il semblerait que cette stratégie d'encodage n'ait pas permis aux patients Alzheimer d'en faire de même. Au contraire, leur performance se dégrade avec l'augmentation de la charge pesant sur les processus d'unification à l'encodage. On voit donc que le pattern d'altération propre à la maladie d'Alzheimer contraste de façon importante avec les performances observées dans le vieillissement normal. Ces résultats nous permettent de déduire une altération des processus d'unification dans la maladie d'Alzheimer.

Ces résultats peuvent également être interprétés à la lueur des corrélations issues du test des portes. Pour rappel, ce test fournit une mesure de mémoire visuelle en deux scores, issus d'une partie plus facile d'une part, avec des distracteurs très différents, et d'une partie plus difficile d'autre part, avec des distracteurs très similaires. Ainsi, ce test de reconnaissance recrute une capacité de discrimination entre des stimuli à haut et à faible niveau de recouvrement des caractéristiques. La partie A, avec des distracteurs très différents, corrèle ainsi significativement avec la reconnaissance dans les trois niveaux de fragmentation de notre tâche expérimentale. De plus, il est particulièrement intéressant de constater que la partie B, avec des distracteurs très proches du stimulus-cible, corrèle uniquement avec les performances en reconnaissance dans le niveau de fragmentation F4, qui recrute également de façon particulièrement importante les processus de conjonction de caractéristiques -ou d'unification perceptive- en comparaison des deux autres niveaux de fragmentation. Ainsi, il semblerait que dans des situations recrutant de façon importante les processus de conjonction des caractéristiques, les performances en reconnaissance varient de manière similaire. Dans le cas des patients Alzheimer, ces performances déclinent.

Ces données s'accordent aux hypothèses déjà formulées par Kivisaari et al. (2013), selon qui la reconnaissance visuelle des patients Alzheimer serait davantage altérée dans des situations de discrimination entre des objets ayant un haut niveau de recouvrement des caractéristiques demandant la conjonction de caractéristiques afin de créer une représentation complexe, que dans des situations de faible recouvrement des caractéristiques.

Ces résultats rejoignent par ailleurs ceux de Bastin et al. (soumis pour publication) qui ont mis en évidence le même pattern de déficit en reconnaissance des patients Alzheimer en comparaison de participants contrôle à une tâche d'unification. Bastin et al. (soumis pour publication) suggèrent sur base de ces résultats que cette vulnérabilité des processus d'unification en mémoire épisodique (ou mémoire conjonctive selon les termes de Bastin et al., soumis pour publication) pourrait être un marqueur cognitif de la maladie d'Alzheimer, spécifiant ainsi une hypothèse émise par Didic et al. (2011).

Précisément, Didic et al. (2011) parlent d'une altération de la mémoire d'objets basée sur un sentiment de familiarité (ou encore "context-free") comme marqueur précoce de la maladie. Selon ces auteurs, ce pattern d'altération cognitive serait sous-tendu par la neuropathologie précoce des réseaux cérébraux associés à ces processus (Didic et al., 2011), qui toucherait en tout premier lieu le cortex périrhinal (Braak et Braak, 1991). L'étude de Barbeau et al. (2004) va dans ce sens également, montrant un clair déficit des patients Alzheimer en reconnaissance d'objets dès les stades les plus précoces et se dégradant par ailleurs avec la progression de la maladie (Barbeau et al., 2004). De Anna et al. (2014) suggèrent également suite à une étude longitudinale qu'un pattern de reconnaissance visuelle altéré pourrait être un marqueur cognitif précoce de la maladie d'Alzheimer et permettrait d'anticiper un déclin cognitif avant que celui-ci ne se manifeste de façon évidente, notamment à un stade prodromal de la maladie d'Alzheimer (De Anna et al., 2014).

Dans un autre ordre d'idées, mais toujours en vue d'identifier un marqueur cognitif précoce de la maladie d'Alzheimer, Parra et al. (2010) suggèrent quant à eux que des déficits dans l'apprentissage de nouvelles associations pourraient en être un signe précoce. Cependant, étant donné la cooccurrence de ce déclin dans le vieillissement normal et dans la maladie d'Alzheimer, le potentiel de discrimination et de pronostic de ce type de tâches reste tout de même limité, d'où l'intérêt de se pencher vers des altérations davantage spécifiques et sensibles à la maladie d'Alzheimer indépendamment des effets liés à l'âge (Parra et al., 2010).

Ainsi, la présente étude se positionne en faveur de l'hypothèse de Bastin et al. (soumis pour publication), et permet de spécifier la nature de ce déficit constaté en reconnaissance visuelle d'objets ainsi qu'en apprentissage de nouvelles associations. D'après les données de notre étude, il se pourrait que ces déficits illustrent une altération quant à la reconnaissance de conjonctions des caractéristiques ou, en d'autres termes, d'unification, au sein-même du processus de reconnaissance visuelle. Cela n'écarte donc pas les hypothèses d'un déficit pour la reconnaissance d'objets (Didic et

al., 2011) ou pour l'apprentissage de nouvelles associations (Parra et al., 2010), mais permet d'approfondir et d'orienter le débat.

Une question qui persistait cependant suite à l'étude de Bastin et al. (soumis pour publication) était celle de la nature précise de cette altération en mémoire conjonctive ou mémoire épisodique pour les unifications. Précisément, suite à cette étude, il restait à déterminer si ce déficit émanait du processus d'intégration-même, ou plutôt de la mémoire subséquente pour les unifications. La présente étude permet ainsi de répondre en partie à cette interrogation, et il semblerait que la réponse ne soit pas aussi dichotomique que ce que la question mène à penser. En effet, comme nous l'avons vu au travers de l'analyse de nos résultats, ce sont ces deux étapes qui semblent atteintes par la maladie d'Alzheimer.

Cependant, il faut toutefois noter que nos résultats sont issus de données récoltées à un niveau perceptif visuel, et il semble difficile de les généraliser en ce qui concerne l'unification conceptuelle, par exemple, qui était au centre de la tâche de Bastin et al. (soumis pour publication). Davantage de recherches semblent donc nécessaires afin de pouvoir généraliser la conclusion selon laquelle le processus d'unification en lui-même *et* la mémorisation des items unifiés sont altérés dans la maladie d'Alzheimer au-delà de la modalité visuelle.

2.2. PROCESSUS DE RECOLLECTION ET FAMILIARITÉ ET MALADIE D'ALZHEIMER

Par ailleurs, ces résultats peuvent être étayés d'une mesure supplémentaire concernant la contribution des processus de recollection et de familiarité dans la reconnaissance d'items unifiés. En ce qui concerne la recollection, les données relevées jusqu'à présent dans la littérature mettent en évidence une recollection altérée par la maladie d'Alzheimer en comparaison des effets liés au vieillissement normal (pour une revue, voir Simon & Bastin, sous presse). Nous nous attendions donc à trouver un pattern d'altération de ce type dans nos résultats. Concernant les réponses basées sur un sentiment de familiarité, les données de la littérature dans le domaine de la maladie d'Alzheimer étant plus mitigées (Simon & Bastin, sous presse), nos hypothèses a priori étaient plutôt de type exploratoire, et nous avons surtout postulé que l'intégrité du processus de familiarité chez les patients serait liée à celle des processus d'unification, en admettant que la reconnaissance d'items unifiés soit particulièrement basée sur un sentiment de familiarité (Yonelinas et al., 1999).

Concernant le processus de recollection, nos résultats s'accordent particulièrement bien avec les données de la littérature, puisqu'on constate une proportion de recollection correcte significativement plus faible chez les patients Alzheimer en comparaison des participants contrôle, suggérant une altération du mécanisme de recollection. De plus, cette proportion ne varie pas selon le niveau de fragmentation.

Les résultats concernant les réponses basées sur la familiarité suggèrent quant à elle une familiarité préservée dans la maladie d'Alzheimer lorsque ce type de récupération est évalué à l'aide du paradigme remember/know/guess, comme le montrent également Simon et Bastin (sous presse). Il est également très intéressant de constater que la proportion de réponses de familiarité correcte ne varie pas selon le niveau de fragmentation. Chez les patients, la reconnaissance d'items unifiés serait donc aussi bonne que celle d'items simples lorsque celle-ci peut se baser sur un sentiment de familiarité.

Enfin, les réponses "guess", que l'on peut considérer comme des réponses de familiarité accompagnées d'un faible niveau de certitude ou encore comme des inférences qui ne sont pas directement liées au souvenir (Yonelinas, 2002), nous apprennent peu, puisqu'on les retrouve en très faible proportion dans les deux groupes expérimentaux et qu'on ne constate aucune différence quant à ce type de réponses entre nos deux groupes au travers des trois niveaux de fragmentation.

Une remarque vaut toutefois la peine d'être soulevée dans le cadre de cette interprétation des résultats. Nous comparons ici la reconnaissance d'items unifiés à la reconnaissance d'items intacts à l'encodage. Dans ce cadre, il est important de garder à l'esprit qu'il se peut que la reconnaissance d'objets, même intacts, soit altérée dans la maladie d'Alzheimer (Barbeau et al., 2004; Didic et al., 2011), bien que cela ne soit pas évident dans nos résultats. Ces résultats doivent s'interpréter dans le cadre d'un déclin associatif lié à la maladie (Gallo et al., 2004; Sperling et al., 2003; Wolk et al., 2008), qui lui, pourrait être atténué par un encodage d'associations sous forme d'unification.

3. IMPLICATION POUR LES SUBSTRATS CÉRÉBRAUX

Nous venons donc de mettre en évidence une série de constats quant à l'altération du processus d'unification en mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. Précisément, nous avons montré que ce processus doit s'envisager sous deux aspects, tous deux atteints par la maladie d'Alzheimer. Un premier aspect est celui du processus de binding des caractéristiques à un niveau perceptif, permettant la création d'un tout perceptif au départ de la conjonction de caractéristiques -ou de fragments- distincts. Un deuxième aspect concerne la reconnaissance de ce "tout perceptif", ou des unifications, lorsque celles-ci parviennent à être réalisées sur le plan perceptif. Les altérations que nous avons constatées, liées à ces deux aspects du processus d'unification en mémoire épisodique, peuvent être mieux comprises lorsqu'elles sont restituées dans le contexte de leurs substrats neuronaux et dans le cadre de la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer.

En effet, la première région cible des dégénérescences neurofibrillaires est le cortex périrhinal (Braak et Braak, 1991). Cette région est impliquée dans le fonctionnement de la mémoire épisodique et, dans le cadre des modèles en deux processus de reconnaissance, sous-tend une reconnaissance basée sur un sentiment de familiarité (Eichenbaum et al., 2012; Montaldi et Mayes, 2010; Ranganath, 2010; Squire, Stark et Clark, 2004). De plus, ce serait également cette région qui serait responsable de la mémoire pour les items unifiés (Eichenbaum et al., 2012; Montaldi et Mayes, 2010, Ranganath, 2010). D'autres modèles ont également proposé un rôle de cette région à un niveau plus élevé de la perception (Bussey et al., 2005; Bussey & Saksida, 2007; Bussey & Saksida, 2005; Murray et al., 2007), spécifiquement en ce qui concerne la conjonction de caractéristiques.

Etant donné cette altération précoce du cortex périrhinal dans la maladie d'Alzheimer et les nombreuses fonctions que cette région sous-tend, le pattern de résultats des patients Alzheimer à la tâche d'unification en mémoire épisodique prend tout son sens, et l'interprétation n'en devient que plus explicite.

3.1. MODÈLE PERCEPTUEL-MNÉSIQUE DE CONJONCTION DES CARACTÉRISTIQUES

Ainsi, nos résultats sont par exemple particulièrement commodément interprétables dans le cadre d'un modèle perceptuel-mnésique de conjonction des caractéristiques (PMFC) (Bussey et al., 2005; Bussey & Saksida, 2007; Bussey & Saksida, 2005; Murray et al., 2007). En effet, en admettant une altération précoce du cortex périrhinal chez les patients Alzheimer, et en postulant, comme le suggère le modèle PMFC, que le cortex périrhinal sous-tende des fonctions tant perceptives que mnésiques, et principalement lorsqu'il s'agit de la conjonction de caractéristiques, cette théorie explique particulièrement bien l'origine des déficits constatés pour la création d'un tout intégré à un niveau perceptif, mais également en reconnaissance d'items préalablement unifiés. De plus, ce modèle pourrait également expliquer le gradient avec lequel les performances des patients déclinent lorsque la charge pesant sur les processus d'unification augmente. En effet, les auteurs postulent une organisation du traitement perceptif et mnésique des informations de type hiérarchique, avec le traitement de caractéristiques simples réalisé dans les bas niveaux de la hiérarchie, dans la voie visuelle ventrale, et la conjonction de ces caractéristiques simples réalisée lorsque l'information monte dans la hiérarchie, le long de la voie visuelle ventrale vers le cortex périrhinal (Bussey et al., 2005; Bussey & Saksida, 2007; Bussey & Saksida, 2005; Murray et al., 2007).

Cela pourrait donc expliquer les différences que l'on constate entre nos différentes conditions d'unification, puisqu'elles impliquent une augmentation de la demande pesant sur les processus de binding avec l'augmentation du niveau de fragmentation. Ainsi, une unification moins exigeante en termes de binding pourrait plus facilement être réalisée dans des régions inférieures au cortex périrhinal dans la hiérarchie, alors qu'une unification requérant un binding de plus haut niveau dépendra davantage du cortex périrhinal.

De plus, le rôle du cortex périrhinal est principalement illustré dans ce modèle PMFC comme responsable de la résolution de l'ambiguïté dans les situations de "recouvrement des caractéristiques". Au travers de notre tâche, nous abordons la question sous un autre angle, puisque nous ne manipulons pas l'ambiguïté des stimuli mais la demande placée sur les processus de binding. Nous démontrons ainsi que les situations d'ambiguïté du stimulus ne sont qu'un exemple du rôle joué par le cortex périrhinal, et que ce rôle s'étend en réalité à l'ensemble des situations requérant un binding ou une unification de haut niveau.

3.2. THÉORIE DE MÉMOIRE ÉMERGENTE

Nous pouvons aller plus loin dans l'interprétation en partant d'une théorie de mémoire émergente (EMA), qui étend le modèle précédent. Selon cette théorie, la perception et la mémorisation d'objets dépendant d'un haut niveau de conjonction de caractéristiques sont des processus qui ont lieu au sein du cortex périrhinal. De plus, les structures du lobe temporal médian ne seraient impliquées dans les tâches mnésiques et perceptives que si celles-ci requièrent une conjonction complexe des caractéristiques. Par ailleurs, selon les auteurs de cette théorie (Graham et al., 2010), la mémorisation naît de représentations perceptives hiérarchiquement organisées dans le cerveau. Ainsi, perception et mémoire seraient des processus directement interconnectés, et une altération mnésique surviendrait en raison de difficultés avec les représentations perceptives initiales. Ainsi, on pourrait expliquer les déficits en reconnaissance d'objets chez des sujets devenus amnésiques suite à une lésion du cortex périrhinal de la façon suivante: en raison de représentations complexes appauvries issues d'une altération du processus de conjonction des caractéristiques, ces individus se verraient forcés de se fier à leurs représentations de caractéristiques simples qui elles, sont intactes. Ces représentations de caractéristiques simples ne seraient cependant pas suffisantes dans une tâche de reconnaissance d'objets. Ainsi, une faible performance en reconnaissance d'objets complexes n'implique pas nécessairement un déficit mnésique en soi. Cette théorie fait d'ailleurs une prédiction intéressante quant aux cas de lésion du cortex périrhinal: celles-ci devraient effectivement altérer la mémoire pour les objets hautement "ambigus" (entendre par là, ayant un recouvrement important de caractéristiques), mais laisser intacte la mémoire pour les objets aux caractéristiques d'ambiguïté faible.

Etant donné le constat posé dans la présente étude quant à une altération des processus menant à la création d'un tout perceptif, cette théorie de mémoire émergente pourrait également s'avérer intéressante dans l'interprétation de nos résultats. En effet, si l'on considère les capacités de binding des patients Alzheimer à un niveau perceptif comme amoindries par l'atteinte du cortex périrhinal causée par les lésions neurofibrillaires, ils auront davantage de difficultés à créer une représentation unifiée sur base de la conjonction, dans le cas présent, de fragments d'objets (et les difficultés seront d'autant plus grandes que le nombre de fragments sera important). Ainsi, selon l'hypothèse EMA, le jugement des patients, tant en ce qui concerne l'identification d'objets que la reconnaissance, se basera sur des représentations de caractéristiques simples, intactes mais pas toujours suffisantes. Ainsi, une interprétation dans le cadre de cette théorie nous renvoie à nouveau

à l'hypothèse d'un déficit de binding -ou de conjonction complexe des caractéristiques- à un niveau perceptif chez les patients Alzheimer, et le déficit en reconnaissance ultérieure serait avant tout une conséquence de représentations perceptives appauvries.

Enfin, une dernière remarque devrait être soulevée quant à ces différents modèles explicatifs. Il est important de noter que les diverses interprétations proposées dans le cadre de ces modèles ne sont pas mutuellement exclusives, et semblent d'ailleurs se compléter dans l'interprétation de nos résultats. Ainsi, nos résultats pourraient par exemple également être interprétés dans le cadre d'un modèle de niveau de représentation (Buckley & Gaffan, 2006), qui postule, à la suite du modèle PMFC, l'idée selon laquelle les régions du lobe temporal médian telles que le cortex périrhinal ne se distinguent pas par leur implication dans les processus perceptifs ou mnésiques, mais plutôt selon le niveau de traitement qu'elles réalisent sur les informations. Selon cette hypothèse, le cortex périrhinal serait impliqué à la fois dans la perception et la mémorisation d'informations nécessitant la conjonction de caractéristiques.

4. POINTS FORTS ET LIMITES POTENTIELLES DE L'ÉTUDE

Il existe cependant une limite à prendre en considération dans le cadre de cette étude et dans l'interprétation de ses résultats. En effet, l'intégrité des capacités visuelles correspondant aux premières étapes du traitement visuel, au-delà de l'acuité visuelle, telles que la discrimination entre le fond et la forme ou le traitement des formes, n'a pas été contrôlée. Il est donc possible qu'une altération dans ces capacités de base ait contribué dans une certaine mesure au déficit mis en évidence chez les patients Alzheimer. En effet, comme le relèvent Collette et al. (2008), ce type d'altérations des fonctions visuelles de base peut également faire partie du tableau clinique de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, une évaluation plus globale et plus systématique de l'intégrité des processus perceptifs et sensoriels de base aurait dû être intégrée à l'étude afin de contrôler l'influence de cette variable.

Enfin, une question persiste également quant à ce type de paradigme visant à évaluer l'organisation perceptive sur base de l'intégration de plusieurs fragments d'objets, comme dans la tâche de Hooper ou dans celle proposée dans la présente étude. En effet, tant pour l'identification d'objets fragmentés que pour leur reconnaissance ultérieure, il semblerait que le processus d'unification n'ait pas toujours besoin d'être mis en place pour mener à une identification ou à une reconnaissance correcte de l'objet. Ces dernières pourraient également être réalisées sur base d'un fragment isolé.

Dans le cas du processus d'identification d'objets fragmentés, un détail pourrait ainsi donner accès à la représentation entière de l'objet stockée en mémoire, voire même aux représentations sémantiques qui lui sont associées. On retrouve dans cette question une série de notions abordées dans la section concernant l'identification d'objets. Cela souligne par ailleurs l'importance du rôle des processus top-down dans l'identification d'objets, utilisant les attentes et les connaissances préalables afin de guider l'analyse visuelle et le traitement des informations. Ainsi, pour cette raison, il semble bon de rester prudent dans l'interprétation des résultats issus de ce type d'études.

Par ailleurs, un point fort de cette étude qui vaut la peine d'être souligné concerne l'utilisation d'un matériel visuel plutôt que verbal dans l'évaluation de la reconnaissance. En effet, ce type de matériel peut s'avérer utile dans des études interculturelles ou dans des sociétés multiculturelles. Ce matériel est également particulièrement adapté à une population de patients Alzheimer, qui tendent à montrer une préférence importante pour le matériel visuel en comparaison du matériel verbal dans leur performance en reconnaissance (Ally, 2012).

5. PISTES DE RECHERCHE FUTURE

Comme Parra et al. (2010) le suggèrent, l'identification de déficits très spécifiques, comme ceux relevés ci-dessus en organisation visuelle et en reconnaissance d'items unifiés, peut s'avérer d'un intérêt particulier dans le cas de la maladie d'Alzheimer. En effet, étant donné l'absence de traitement curatif à l'heure actuelle, les traitements développés de nos jours visent à modifier le décours de la maladie et nécessitent donc une identification fiable des patients lorsque les changements neuropathologiques sont minimes (Didic et al., 2011). La recherche dans le domaine s'est ainsi concentrée sur des tentatives visant à identifier des marqueurs précoces permettant de poser un diagnostic au plus tôt dans le décours de la maladie, voire avant même que se déclarent les premiers symptômes cliniques. L'identification de marqueurs cognitifs peut s'avérer plus rapide et moins coûteuse que celle de biomarqueurs, et la piste d'un déficit spécifique au niveau des processus de binding, tant à un niveau perceptif qu'en mémoire épisodique, pourrait, dans ce sens, être particulièrement intéressante. De plus, une fois identifiés, ces marqueurs cognitifs pourraient être utilisés afin d'observer la progression de la maladie chez les patients.

Par ailleurs, rappelons que parallèlement à cette étude ont eu lieu plusieurs examens d'imagerie cérébrale. Il sera dès lors particulièrement intéressant d'examiner nos résultats à la lumière de ces données qui nous fourniront davantage d'informations quant à, par exemple, l'intégrité du cortex

périorhinal, qui pourra être mise en lien avec les performances des participants à notre tâche expérimentale.

CONCLUSION

Cette étude avait pour but d'évaluer l'intégrité des processus d'unification perceptive en mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer.

Cet objectif avait été fixé suite à plusieurs constats issus d'une série d'études menées par Bastin et al. (2013; soumis pour publication). Le premier constat notable (Bastin et al., 2013) est celui d'une atténuation du déclin associatif lié au vieillissement normal (Naveh-Benjamin, 2000) chez des personnes âgées saines lorsque des associations sont encodées au moyen de l'unification. Cela s'expliquerait par la possibilité pour la reconnaissance d'items unifiés de reposer sur un sentiment de familiarité, davantage résistant aux effets du vieillissement que la recollection (La Sayette et al., 2013). Le second constat (Bastin et al., soumis pour publication) est celui d'une altération du processus d'unification chez les patients Alzheimer en comparaison de sujets âgés sains. Cette étude suggère donc que les patients Alzheimer ne bénéficieraient pas de la même façon que les sujets âgés sains du processus d'unification dans leur performance en mémoire associative.

Ce mémoire s'intègre aussi dans la continuité d'études menées au sujet des processus perceptifs d'ordre plus élevé, montrant une altération de ceux-ci avec la maladie d'Alzheimer (Alegret et al., 2009, 2010, 2012; Done & Hajilou, 2005; Paxton et al., 2007; Rizzo et al., 2000; Viggiano et al., 2007), principalement lorsqu'ils nécessitent la formation de représentations complexes sur base d'une conjonction des caractéristiques (Kivisaari et al., 2013; Newsome et al., 2012).

Le processus d'unification semble par ailleurs dépendre d'une région très précise au sein du lobe temporal médian, le cortex périrhinal, qui sous-tend par ailleurs la familiarité (Yonelinas, 1999). De plus, les processus perceptifs d'ordre plus élevé tels que la création de représentations complexes sur base de la conjonction de caractéristiques semblent également dépendre de cette région. Or, le cortex périrhinal s'avère justement être parmi les régions les plus précocement atteintes par la neuropathologie accompagnant la maladie d'Alzheimer (Braak et Braak, 1991).

L'ensemble de ces constats nous avait amené à envisager la possibilité d'une altération du processus d'unification en mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer, comme le suggèrent Bastin et al. (soumis pour publication). De plus, nous avons postulé que cette altération pourrait être due à une difficulté dans le processus de création d'un tout unifié dès l'encodage, et ce avant même l'étape mnésique en elle-même.

Les résultats que nous avons mis en évidence dans cette étude sont nuancés et deux aspects doivent être distingués. Nous avons montré dans un premier temps une altération des processus perceptifs d'organisation visuelle responsables de la création d'un tout perceptif au départ de plusieurs fragments. Nous avons interprété ce phénomène comme relevant d'une difficulté relative à la capacité de binding de différentes caractéristiques, comme proposé par Festa et al. (2005).

Dans un second temps, nous avons constaté que la charge pesant sur les processus d'unification ou de conjonction des caractéristiques avait également un impact sur la reconnaissance ultérieure des items, pourtant correctement identifiés - et donc, théoriquement, intégrés - à l'encodage, suggérant ainsi une altération du processus d'unification, et ce de façon plus importante lorsque la demande pesant sur ces processus augmente. Cela s'illustre par une altération du mécanisme de recollection, malgré une familiarité intacte.

Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un modèle perceptuel-mnésique de conjonction des caractéristiques (Bussey et al., 2005; Bussey & Saksida, 2007; Murray et al., 2007) qui suggère un traitement hiérarchique des informations le long de la voie visuelle ventrale, avec les caractéristiques simples traitées dans les niveaux inférieurs de la hiérarchie et la conjonction de ces caractéristiques traitées -et mémorisées - dans les régions supérieures de la hiérarchie, telles que le cortex périrhinal. Ainsi, une atteinte du cortex périrhinal, comme c'est le cas dans la maladie d'Alzheimer, entraînerait une altération des performances tant en discrimination qu'en reconnaissance des items pour lesquels une conjonction complexe de caractéristiques doit être mise en place, mais pas de ceux dont les caractéristiques ne doivent pas être unifiées et peuvent donc être traitées dans des régions plus postérieures de la voie visuelle ventrale.

Ainsi, comme Kivisaari et al. (2013), nous soutenons une hypothèse selon laquelle l'atteinte du cortex périrhinal dans la maladie d'Alzheimer (Braak et Braak, 1991) entraînerait une altération de la capacité de conjonction des caractéristiques. Cela résulterait, à un niveau perceptif, en un déficit dans la capacité de binding des caractéristiques, et à un niveau mnésique, à une difficulté de reconnaissance d'items unifiés, d'autant plus que les éléments à unifier demandent une conjonction importante de caractéristiques.

Cette altération de la capacité d'unification perceptive en mémoire épisodique, au vu de sa spécificité, pourrait dès lors être un marqueur cognitif précoce de la maladie d'Alzheimer. Cette hypothèse reprend et spécifie plusieurs propositions déjà émises quant à la possibilité de marqueurs

cognitifs précoces de la maladie, telle qu'une altération de la reconnaissance d'objets (Didic et al., 2011, De Anna et al., 2014) ou de l'apprentissage de nouvelles associations (Parra et al., 2010).

RÉFÉRENCES

- Abe, N., Fujii, T., Nishio, Y., Iizuka, O., Kanno, S., Kikuchi, H., ... Mori, E. (2011). False item recognition in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *49*(7), 1897–1902. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.015
- Adam, S., Van der Linden, M., Collette, F., Lemauvais, L., & Salmon, E. (2005). Further Exploration of Controlled and Automatic Memory Processes in Early Alzheimer's Disease. *Neuropsychology*, *19*(4), 420–427. doi:10.1037/0894-4105.19.4.420
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (2006). Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(10), 455–463. doi:10.1016/j.tics.2006.08.003
- Alegret, M., Boada-Rovira, M., Vinyes-Junqué, G., Valero, S., Espinosa, A., Hernández, I., ... Tárraga, L. (2009). Detection of visuoperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*(7), 860–867. doi:10.1080/13803390802595568
- Alegret, M., Cuberas-Borros, G., Vinyes-Junqué, G., Espinosa, A., Valero, S., Hernández, I., ... Boada, M. (2012). A two-year follow-up of cognitive deficits and brain perfusion in Mild Cognitive Impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *30*(1), 109–120. doi:10.3233/JAD-2012-111850
- Alegret, M., Vinyes-Junqué, G., Boada-Rovira, M., Martinez-Lage, P., Cuberas, G., Espinosa, A., ... Tárraga, L. (2010). Brain perfusion correlates of visuoperceptual deficits in Mild Cognitive Impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *21*(2), 557–567. doi:10.3233/JAD-2010-091069
- Ally, B. A. (2012). Using Pictures and Words To Understand Recognition Memory Deterioration in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Review. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *12*(6), 687–694. doi:10.1007/s11910-012-0310-7

- Ally, B. A., Gold, C. A., & Budson, A. E. (2009). An evaluation of recollection and familiarity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using receiver operating characteristics. *Brain and Cognition*, *69*(3), 504–513. doi:10.1016/j.bandc.2008.11.003
- Amouyel, P. (2008). Le vieillissement et ses pathologies en quelques chiffres. In K. Dujardin, & P. Lemaire (Eds.), *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*. Paris: Elsevier Masson
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E.. (2011). Alzheimer's Disease. *Lancet*, *377*, 1019–31.
- Barbeau, E., Didic, M., Tramon, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., ... Poncet, M. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, *62*(8), 1317–1322.
- Barese, M. D., Gaffan, D., & Graham, K. S. (2007). The human medial temporal lobe processes online representations of complex objects. *Neuropsychologia*, *45*(13), 2963–2974. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.023
- Bartko, S. J., Winters, B. D., Cowell, R. A., Saksida, L. M., & Bussey, T. J. (2007a). Perceptual Functions of Perirhinal Cortex in Rats: Zero-Delay Object Recognition and Simultaneous Oddity Discriminations. *Journal of Neuroscience*, *27*(10), 2548–2559. doi:10.1523/JNEUROSCI.5171-06.2007
- Bartko, S. J., Winters, B. D., Cowell, R. A., Saksida, L. M., & Bussey, T. J. (2007b). Perirhinal cortex resolves feature ambiguity in configural object recognition and perceptual oddity tasks. *Learning & Memory*, *14*(12), 821–832. doi:10.1101/lm.749207
- Bastin, C., Bahri, M. A., Collette, F., Genon, S., Simon, J., Guillaume, B., ... Salmon, E. (soumis pour publication). Associative memory and its cerebral correlates in Alzheimer's disease: Evidence for distinct deficits of relational and conjunctive memory.

- Bastin, C., Diana, R. A., Simon, J., Collette, F., Yonelinas, A. P., & Salmon, E. (2013). Associative memory in aging: The effect of unitization on source memory. *Psychology and Aging*, 28(1), 275–283. doi:10.1037/a0031566
- Bastin, C., Kerrouche, N., Lekeu, F., et al. (2010). Controlled memory processes in questionable Alzheimer's disease: A view from neuroimaging research. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20, 547-560.
- Baxter, M. G. (2009). Involvement of Medial Temporal Lobe Structures in Memory and Perception. *Neuron*, 61(5), 667–677. doi:10.1016/j.neuron.2009.02.007
- Bowles, B., Crupi, C., Mirsattari, S. M., Pigott, S. E., Parrent, A. G., Pruessner, J. C., ... Köhler, S. (2007). Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(41), 16382–16387.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259.
- Buckley, M. J., Booth, M. C., Rolls, E. T., & Gaffan, D. (2001). Selective perceptual impairments after perirhinal cortex ablation. *The Journal of Neuroscience*, 21(24), 9824–9836.
- Buckley, M.J., & Gaffan, D. (1997). Impairment of visual object discrimination learning after perirhinal cortex ablation. *Behavioral Neuroscience*, 111, 467–475.
- Buckley, M.J., & Gaffan, D. (1998). Perirhinal cortex ablation impairs visual object identification. *Journal of Neuroscience*, 18, 2268–2275.
- Buckley, M. J., & Gaffan, D. (2006). Perirhinal cortical contributions to object perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 100–107. doi:10.1016/j.tics.2006.01.008
- Budson, A. E., Daffner, K. R., Desikan, R., & Schacter, D. L. (2000). When false recognition is unopposed by true recognition: Gist-based memory distortion in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 14(2), 277–287. doi:10.1037//0894-4105.14.2.277

- Buée, L. & Maurage, C. A. (2008). Le vieillissement: des molécules, des cellules et des structures cérébrales en involution. In K. Dujardin, & P. Lemaire (Eds.), *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*. Paris: Elsevier Masson
- Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2002). The organization of visual object representations: a connectionist model of effects of lesions in perirhinal cortex. *European Journal of Neuroscience*, *15*(2), 355–364.
- Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2005). Object memory and perception in the medial temporal lobe: an alternative approach. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(6), 730–737.
doi:10.1016/j.conb.2005.10.014
- Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2007). Memory, perception, and the ventral visual-perirhinal-hippocampal stream: Thinking outside of the boxes. *Hippocampus*, *17*(9), 898–908.
doi:10.1002/hipo.20320
- Bussey, T. J., Saksida, L. M., & Murray, E. A. (2003). Impairments in visual discrimination after perirhinal cortex lesions: testing “declarative” vs. “perceptual-mnemonic” views of perirhinal cortex function. *European Journal of Neuroscience*, *17*(3), 649–660.
doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02475.x
- Bussey, T. J., Saksida, L., & Murray, E. (2005). The perceptual-mnemonic/feature conjunction model of perirhinal cortex function. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology: Section B*, *58*(3-4), 269–282. doi:10.1080/02724990544000004
- Cavanagh, P. (2011). Visual cognition. *Vision Research*, *51*(13), 1538–1551.
doi:10.1016/j.visres.2011.01.015
- Chalfonte, B.L., & Johnson, M.K. (1996). Feature memory and binding in young and older adults. *Memory & Cognition*, *24*, 403-416.

- Collette, F., Feyers, D., & Bastin, C. (2008). La maladie d'Alzheimer. In K. Dujardin, & P. Lemaire (Eds.), *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*. Paris: Elsevier Masson.
- Craik, F. I. M., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *11*(6), 671–684. doi:10.1016/S0022-5371(72)80001-X
- Craik, F.I.M. (1986). A functional account of age differences in memory. In F. Klix, & H. Hagendorf (Eds.), *Human memory and cognitive capabilities, mechanisms, and Performances* (pp. 409-422). North Holland, Netherlands: Elsevier.
- De Anna, F., Felician, O., Barbeau, E., Mancini, J., Didic, M., & Ceccaldi, M. (2014). Cognitive changes in mild cognitive impairment patients with impaired visual recognition memory. *Neuropsychology*, *28*(1), 98–105. doi:10.1037/neu0000032
- de La Sayette, V., Eustache, F., & Desgranges, B. (2013). Cognition et imagerie cérébrale: contrastes entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer. In B. Vellas & P. Robert (Eds.), *Traité sur la maladie d'Alzheimer*. Paris: Springer.
- Delrieu, J. (2014). Perspectives sur les thérapeutiques médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer. In H. Amieva, S. Belliard, & E. Salmon (Eds.), *Les démences*. Louvain-la-Neuve: De Boeck Université.
- Diana, R. A., Van den Boom, W., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2011). ERP correlates of source memory: Unitized source information increases familiarity-based retrieval. *Brain Research*, *1367*, 278–286. doi:10.1016/j.brainres.2010.10.030
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(9), 379–386.
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2008). The effects of unitization on familiarity-based source memory: Testing a behavioral prediction derived from neuroimaging data.

Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 34(4), 730–740.

doi:10.1037/0278-7393.34.4.730

Dixon R.A., Bäckman L. & Nilsson L. (2004). *New Frontiers in Cognitive Aging*. New-York: Oxford University Press.

Done, D. J., & Hajilou, B. B. (2005). Loss of high-level perceptual knowledge of object structure in DAT. *Neuropsychologia*, 43(1), 60–68. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.004

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... others. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734–746.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ... others. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614–629.

Eacott, M.J., Gaffan, D., and Murray, E.A. (1994). Preserved recognition memory for small sets, and impaired stimulus identification for large sets, following rhinal cortex ablations in monkeys. *European Journal of Neuroscience*, 6, 1466–1478.

Edmonds, E. C., Glisky, E. L., Bartlett, J. C., & Rapcsak, S. Z. (2012). Cognitive mechanisms of false facial recognition in older adults. *Psychology and Aging*, 27(1), 54–60.
doi:10.1037/a0024582

Eichenbaum, H. (2006). Remembering: Functional Organization of the Declarative Memory System. *Current Biology*, 16(16), R641–R643. doi:10.1016/j.cub.2006.07.027

Eichenbaum, H., Sauvage, M., Fortin, N., Komorowski, R., & Lipton, P. (2012). Towards a functional organization of episodic memory in the medial temporal lobe. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(7), 1597–1608. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.07.006

- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annual Review of Neuroscience*, *30*(1), 123–152.
doi:10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328
- Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, et al. (2005). Alzheimers Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, *366*, 2112-2117.
- Festa, E. K., Insler, R. Z., Salmon, D. P., Paxton, J., Hamilton, J. M., & Heindel, W. C. (2005). Neocortical Disconnectivity Disrupts Sensory Integration in Alzheimer’s Disease. *Neuropsychology*, *19*(6), 728–738. doi:10.1037/0894-4105.19.6.728
- Gallo, D. A., Sullivan, A. L., Daffner, K. R., Schacter, D. L., & Budson, A. E. (2004). Associative Recognition in Alzheimer’s Disease: Evidence for Impaired Recall-to-Reject. *Neuropsychology*, *18*(3), 556–563. doi:10.1037/0894-4105.18.3.556
- Gardiner, J. M., & Java, R. I. (1990). Recollective experience in word and nonword recognition. *Memory & Cognition*, *18*(1), 23–30.
- Genon, S., Bahri, M. A., Collette, F., Angel, L., d’Argembeau, A., Clarys, D., ... Bastin, C. (2014). Cognitive and neuroimaging evidence of impaired interaction between self and memory in Alzheimer’s disease. *Cortex*, *51*, 11–24. doi:10.1016/j.cortex.2013.06.009
- Genon, S., Collette, F., Feyers, D., Phillips, C., Salmon, E., & Bastin, C. (2013). Item familiarity and controlled associative retrieval in Alzheimer’s disease: An fMRI study. *Cortex*, *49*(6), 1566–1584. doi:10.1016/j.cortex.2012.11.017
- Govaerts, L., Schoenen, J., & Bouhy, D. (2007). Pathogénie de la maladie d’Alzheimer: les mécanismes moléculaires et cellulaires. *Revue Médicale de Liège*, *62*(4). Retrieved from <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/24183>

- Graf, P., & Schacter, D. L. (1989). Unitization and grouping mediate dissociations in memory for new associations. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *15*(5), 930.
- Graham, K. S., Barense, M. D., & Lee, A. C. H. (2010). Going beyond LTM in the MTL: A synthesis of neuropsychological and neuroimaging findings on the role of the medial temporal lobe in memory and perception. *Neuropsychologia*, *48*(4), 831–853.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.01.001
- Hannula, D. E. (2006). The Long and the Short of It: Relational Memory Impairments in Amnesia, Even at Short Lags. *Journal of Neuroscience*, *26*(32), 8352–8359.
doi:10.1523/JNEUROSCI.5222-05.2006
- Hartley, T., Bird, C. M., Chan, D., Cipolotti, L., Husain, M., Vargha-Khadem, F., & Burgess, N. (2007). The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans. *Hippocampus*, *17*(1), 34–48. doi:10.1002/hipo.20240
- Healy, M. R., Light, L. L., & Chung, C. (2005). Dual-process models of associative recognition in young and older adults: Evidence from receiver operating characteristics. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *31*(4), 768–788.
doi:10.1037/0278-7393.31.4.768
- Helmer, C. (2014). Actualités épidémiologiques de la maladie d'Alzheimer. In H. Amieva, S. Belliard, & E. Salmon (Eds.), *Les démences*. Louvain-la-Neuve: De Boeck Université.
- Hooper, H. (1983). *Hooper Visual Organization Test (HVOT)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2009). The assessment of recognition memory using the Remember/Know procedure in amnesic mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, *70*(1), 171–179.
doi:10.1016/j.bandc.2009.01.009

- Jacoby, L.L. (1991). A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language*, *30*, 513-541.
- Jäger, T., Mecklinger, A., & Kliegel, M. (2010). Associative recognition memory for faces: More pronounced age-related impairments in binding intra- than inter-item associations. *Experimental Aging Research*, *36*, 123–139. doi:10.1080/03610731003613391
- Jefferson, A., Wong, S., Bolen, E., Ozonoff, A., Green, R., & Stern, R. (2006). Cognitive correlates of HVOT performance differ between individuals with mild cognitive impairment and normal controls. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(5), 405–412.
doi:10.1016/j.acn.2006.06.001
- Juottonen, K., Laakso, M. P., Insausti, R., Lehtovirta, M., Pitkänen, A., Partanen, K., & Soininen, H. (1998). Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *19*(1), 15–22.
- Kivisaari, S. L., Monsch, A. U., & Taylor, K. I. (2013). False positives to confusable objects predict medial temporal lobe atrophy: False Positives and Medial Temporal Lobe Atrophy. *Hippocampus*, *23*(9), 832–841. doi:10.1002/hipo.22137
- Lee, A. C. H., Bandelow, S., Schwarzbauer, C., Henson, R. N. A., & Graham, K. S. (2006). Perirhinal cortex activity during visual object discrimination: An event-related fMRI study. *NeuroImage*, *33*(1), 362–373. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.06.021
- Lee, A. C. H., Buckley, M. J., Pegman, S. J., Spiers, H., Scahill, V. L., Gaffan, D., ... Graham, K. S. (2005). Specialization in the medial temporal lobe for processing of objects and scenes. *Hippocampus*, *15*(6), 782–797. doi:10.1002/hipo.20101
- Lee, A. C. H., & Rudebeck, S. R. (2010). Human Medial Temporal Lobe Damage Can Disrupt the Perception of Single Objects. *Journal of Neuroscience*, *30*(19), 6588–6594.
doi:10.1523/JNEUROSCI.0116-10.2010

- Lee, A. C. H., Yeung, L.-K., & Barense, M. D. (2012). The hippocampus and visual perception. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 1-17. doi:10.3389/fnhum.2012.00091
- Lemaire, P. (1999). *Psychologie Cognitive*. Bruxelles: De Boeck.
- Light, L.L., Prull, M.W., LaVoie, D.J., & Healy, M.R. (2000). Dual-process theories of memory in old age. In T.J. Perfect, & E.A. Maylor, (Eds.), *Models of cognitive aging* (pp. 238-300). New York: Oxford University Press.
- Marr, D., & Nishihara, H. K. (1978). Representation and recognition of the spatial organization of three-dimensional shapes. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences*, 200, 269–294. doi:10.1098/rspb.1978.0020
- Mattis, S. (1973). *Dementia Rating Scale*. Windsor, England: NFER-Nelson.
- Mayes, A., Montaldi, D., & Migo, E. (2007). Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(3), 126–135. doi:10.1016/j.tics.2006.12.003
- Mayes, A. R., Holdstock, J. S., Isaac, C. L., Montaldi, D., Grigor, J., Gummer, A., ... Norman, K. A. (2004). Associative recognition in a patient with selective hippocampal lesions and relatively normal item recognition. *Hippocampus*, 14(6), 763–784. doi:10.1002/hipo.10211
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–939. doi:10.1212/WNL.34.7.939
- Montaldi, D., & Mayes, A. R. (2010). The role of recollection and familiarity in the functional differentiation of the medial temporal lobes. *Hippocampus*, 20(11), 1291–1314. doi:10.1002/hipo.20853
- Murray, E. A., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2007). Visual Perception and Memory: A New View of Medial Temporal Lobe Function in Primates and Rodents. *Annual Review of Neuroscience*, 30(1), 99–122. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.113046

- Naveh-Benjamin, M. (2000). Adult age differences in memory performance: Tests of an associative deficit hypothesis. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *26*(5), 1170–1187. doi:10.1037//0278-7393.26.5.1170
- Naveh-Benjamin, M., Brav, T. K., & Levy, O. (2007). The associative memory deficit of older adults: The role of strategy utilization. *Psychology and Aging*, *22*(1), 202–208. doi:10.1037/0882-7974.22.1.202
- Naveh-Benjamin, M., Guez, J., Kilb, A., & Reedy, S. (2004). The associative memory deficit of older adults: Further support using face–name associations. *Psychology and Aging*, *19*, 541–546. doi:10.1037/0882-7974.19.3.541
- Naveh-Benjamin, M., Hussain, Z., Guez, J., & Bar-On, M. (2003). Adult age differences in episodic memory: Further support for an associative-deficit hypothesis. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *29*(5), 826–837. doi:10.1037/0278-7393.29.5.826
- Newsome, R. N., Duarte, A., & Barense, M. D. (2012). Reducing perceptual interference improves visual discrimination in mild cognitive impairment: Implications for a model of perirhinal cortex function. *Hippocampus*, *22*(10), 1990–1999.
- O’Neil, E. B., Cate, A. D., & Kohler, S. (2009). Perirhinal Cortex Contributes to Accuracy in Recognition Memory and Perceptual Discriminations. *Journal of Neuroscience*, *29*(26), 8329–8334. doi:10.1523/JNEUROSCI.0374-09.2009
- O’Reilly, R. C., & Rudy, J. W. (2001). Conjunctive representations in learning and memory: Principles of cortical and hippocampal function. *Psychological Review*, *108*(2), 311–345. doi:10.1037/0033-295X.108.2.311

- Old, S. R., & Naveh-Benjamin, M. (2008). Differential effects of age on item and associative measures of memory: A meta-analysis. *Psychology and Aging, 23*(1), 104–118.
doi:10.1037/0882-7974.23.1.104
- Olson, I. R., Moore, K. S., Stark, M., & Chatterjee, A. (2006). Visual working memory is impaired when the medial temporal lobe is damaged. *Journal of Cognitive Neuroscience, 18*(7), 1087–1097.
- Patterson, M. M., Light, L. L., Van Ocker, J. C., & Olfman, D. (2009). Discriminating Semantic from Episodic Relatedness in Young and Older Adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 16*(5), 535–562. doi:10.1080/13825580902866638
- Paxton, J., Peavy, G. M., Jenkins, C., Rice, V. A., Heindel, W. C., & Salmon, D. P. (2007). Deterioration of visual-perceptual organization ability in Alzheimer's disease. *Cortex, 43*, 967–975.
- Pilgrim, L. K., Murray, J. G., & Donaldson, D. I. (2012). Characterizing episodic memory retrieval: Electrophysiological evidence for diminished familiarity following unitization. *Journal of Cognitive Neuroscience, 24*(8), 1671–1681.
- Quamme, J. R., Yonelinas, A. P., & Norman, K. A. (2007). Effect of unitization on associative recognition in amnesia. *Hippocampus, 17*(3), 192–200. doi:10.1002/hipo.20257
- Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In F.I.M. Craik & T.A. Salthouse (Eds.), *Handbook of Aging and Cognition - II*, (pp. 1-90). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Ranganath, C. (2010). A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory. *Hippocampus, 20*(11), 1263–1290.
doi:10.1002/hipo.20852

- Ranganath, C., & Blumenfeld, R. S. (2005). Doubts about double dissociations between short- and long-term memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 374–380.
- Ranganath, C., & D'Esposito, M. (2001). Medial temporal lobe activity associated with active maintenance of novel information. *Neuron*, 31, 865–873.
- Rhodes, S. M., & Donaldson, D. I. (2007). Electrophysiological evidence for the influence of unitization on the processes engaged during episodic retrieval: Enhancing familiarity based remembering. *Neuropsychologia*, 45(2), 412–424.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.022
- Rhodes, S. M., & Donaldson, D. I. (2008). Electrophysiological evidence for the effect of interactive imagery on episodic memory: Encouraging familiarity for non-unitized stimuli during associative recognition. *Neuroimage*, 39, 873–884.
- Rizzo, M., Anderson, S. W., Dawson, J., & Nawrot, M. (2000). Vision and cognition in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38(8), 1157–1169.
- Ryan, J. D., Althoff, R., Withlow, S., & Cohen, N. J. (2000). Amnesia is a deficit in relational memory. *Psychological Science*, 11(6), 454–461.
- Ryan, J. D., & Cohen, N. J. (2003). Evaluating the neuropsychological dissociation evidence for multiple memory systems. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(3), 168–185.
- Ryan, J. D., Moses, S. N., Barense, M., & Rosenbaum, R. S. (2013). Intact Learning of New Relations in Amnesia as Achieved through Unitization. *Journal of Neuroscience*, 33(23), 9601–9613. doi:10.1523/JNEUROSCI.0169-13.2013
- Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2009). Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annual Review of Psychology*, 60(1), 257–282. doi:10.1146/annurev.psych.57.102904.190024

- Salmon, E., Kerrouche, N., Perani, D., Lekeu, F., Holthoff, V., Beuthien-Baumann, B., Sorbi, S., Lemaire, C., Collette, F., & Herholz, K. (2009). On the multivariate nature of brain metabolism impairment in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *30*, 197.
- Salthouse, T.A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, *103*, 403-428.
- Simon, J., & Bastin, C. (sous presse). Mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer : déclin de la recollection et de la familiarité ? *Médecine/Science*, *30*.
- Simons, J. S., Verfaellie, M., Galton, C. J., Miller, B. L., Hodges, J. R., & Graham, K. S. (2002). Recollection-based memory in frontotemporal dementia: implications for theories of long-term memory. *Brain*, *125*(11), 2523–2536.
- Spencer, W.D., & Raz, N. (1995). Differential effects of aging on memory for content and context: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, *10*, 527-539.
- Sperling, R. A., Bates, J. F., Chua, E. F., Cocchiarella, A. J., Rentz, D. M., Rosen, B. R., ... Albert, M. S. (2003). fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(1), 44–50.
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, *27*(1), 279–306. doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130
- Staresina, B. P., & Davachi, L. (2010). Object Unitization and Associative Memory Formation Are Supported by Distinct Brain Regions. *Journal of Neuroscience*, *30*(29), 9890–9897. doi:10.1523/JNEUROSCI.0826-10.2010
- Suzuki, W. A. (2009). Perception and the Medial Temporal Lobe: Evaluating the Current Evidence. *Neuron*, *61*(5), 657–666. doi:10.1016/j.neuron.2009.02.008
- Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (2004). Functional neuroanatomy of the medial temporal lobe memory system. *Cortex*, *40*, 220–222.

- Swainson, R., Hodges, J. R., Galton, C. J., Semple, J., Michael, A., Dunn, D. B., Iddon, J.L., Robbins, T.W., & Sahakian, B.J. (2001). Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *12*, 265-280.
- Taconnat, L. & Isingrini, M. (2008). La mémoire. In K. Dujardin, & P. Lemaire (Eds.), *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*. Paris: Elsevier Masson.
- Tales, A., Butler, S. R., Fossey, J., Gilchrist, I. D., Jones, R. W., & Troscianko, T. (2002). Visual search in Alzheimer's disease: a deficiency in processing conjunctions of features. *Neuropsychologia*, *40*(12), 1849–1857.
- Troyer, A. K., D'Souza, N. A., Vandermorris, S., & Murphy, K. J. (2011). Age-related differences in associative memory depend on the types of associations that are formed. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *18*(3), 340–352. doi:10.1080/13825585.2011.553273
- Tulving E. (1985) Memory and consciousness. *Canadian Psychological Association*, *26*, 1-12.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, *53*(1), 1–25.
- Viggiano, M. P., Gori, G., Zaccara, G., Righi, S., Vannucci, M., & Giovannelli, F. (2007). Category-specific visual identification of filtered objects in Alzheimer's disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *44*(2), 125–139. doi:10.1016/j.archger.2006.04.003
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., ... others. (2013). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, *380*(9859), 2163–2196.
- Wagemans, J., Wichmann, F. A., & Op de Beeck, H. (2005). Visual perception I: Basic principles. In K. Lamberts & R. Goldstone (Eds.), *Handbook of cognition* (pp. 3–47). London: Sage Publications.

- Walther, D. B., & Koch, C. (2007). Attention in hierarchical models of object recognition. In P. Cisek, T. Drew & J.F. Kalaska (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 165, pp. 57–78). Elsevier. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007961230665005X>
- Wolk, D. A., Dunfee, K. L., Dickerson, B. C., Aizenstein, H. J., & DeKosky, S. T. (2011). A medial temporal lobe division of labor: Insights from memory in aging and early Alzheimer disease. *Hippocampus*, *21*(5), 461–466. doi:10.1002/hipo.20779
- Wolk, D. A., Mancuso, L., Kliot, D., Arnold, S. E., & Dickerson, B. C. (2013). Familiarity-based memory as an early cognitive marker of preclinical and prodromal AD. *Neuropsychologia*, *51*(6), 1094–1102. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.02.014
- Wolk, D. A., Signoff, E. D., & DeKosky, S. T. (2008). Recollection and familiarity in amnesic mild cognitive impairment: A global decline in recognition memory. *Neuropsychologia*, *46*(7), 1965–1978. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.017
- Yonelinas, A.P.(1994). Receiver-operating characteristics in recognition memory: Evidence for a dual process model. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, *20*, 1341-1354.
- Yonelinas, A. P. (2002). The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research. *Journal of Memory and Language*, *46*(3), 441–517. doi:10.1006/jmla.2002.2864
- Yonelinas, A. P. (2013). The hippocampus supports high-resolution binding in the service of perception, working memory and long-term memory. *Behavioural Brain Research*, *254*, 34–44. doi:10.1016/j.bbr.2013.05.030
- Yonelinas, A. P., Kroll, N. E., Dobbins, I. G., & Soltani, M. (1999). Recognition memory for faces: When familiarity supports recognition judgments. *Psychonomics Bulletin Reviews*, *6*, 654–661.

Yonelinas, A. P., Widaman, K., Mungas, D., Reed, B., Weiner, M. W., & Chui, H. C. (2007).

Memory in the aging brain: Doubly dissociating the contribution of the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus*, *17*(11), 1134–1140. doi:10.1002/hipo.20341

ANNEXE

1. RÉSULTATS AU BILAN NEUROPSYCHOLOGIQUE

Ci-dessous, les moyennes et écarts-types des deux groupes expérimentaux aux tests du bilan neuropsychologique, ainsi que les résultats des comparaisons entre ces deux groupes⁶ (le t et le p sont arrondis au millième près).

	Contrôle	MA	t	P
Empan endroit	5,94 (±1,19)	5,16 (±0,72)	2,171*	< 0,05*
Empan envers	4,24 (±1,71)	3,33 (±0,49)	2,052*	0,054*
Histoire logique I - Total 1er rappel items	19,6 (±9,70)	6,87 (±6,16)	4,446	< 0,001
Histoire logique I - Courbe d'apprentissage	3,6 (±3,83)	2 (±2,30)	1,535*	0,135*
Histoire logique II - Total rappel items	20,1 (±10,42)	3,67 (±5,07)	5,615	< 0,001
Code	56,82 (±16,22)	33,25 (±12,37)	4,232	< 0,001
Stroop - TR dénomination	71,47 (±12,20)	108,75 (±53,66)	-2,364*	< 0,05*
Stroop - erreurs dénomination	2,06 (±1,89)	4,75 (±5,51)	-1,875	0,072
Stroop - TR interférence	133,35 (±38,54)	190,6 (±56,04)	-2,857*	< 0,05*
Stroop - erreurs interférence	5,24 (±6,91)	19,4 (±25,35)	-1,729*	0,115*
Tests des portes - Partie A	10,88 (±0,93)	7,67 (±1,83)	5,612*	< 0,001*
Tests des portes - Partie B	6,76 (±2,51)	3,67 (±1,67)	3,721	< 0,001
Mill Hill	27,1 (4,23)	20,29 (6,79)	3,331*	< 0,01*

⁶ Dans les cas de violation des conditions d'homoscédasticité menant à un rejet de l'hypothèse nulle du t de Student selon laquelle les variances dans les différents groupes sont égales, ce sont la valeur "approchée" du t de Satterthwaite ainsi que la probabilité de dépassement correspondante qui sont présentées. Ces situations sont indiquées par un astérisque (*) dans le tableau ci-dessus.

ABSTRACT

L'encodage en mémoire épisodique a lieu de manière associative. La capacité de binding - de lier des éléments entre eux - est donc un mécanisme-clé pour la formation de souvenirs épisodiques. Le vieillissement normal est caractérisé par un déclin en mémoire épisodique, particulièrement en ce qui concerne les associations. Cependant, les performances en mémoire associative dans le vieillissement normal peuvent être améliorées et les différences liées à l'âge peuvent être atténuées lorsque l'encodage est réalisé au moyen de l'unification. L'unification est un processus qui permet d'encoder plusieurs items sous la forme d'un tout intégré. Il a néanmoins été montré récemment que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne bénéficient pas de ce processus d'unification dans leur performance en mémoire épisodique, de sorte que leur reconnaissance de représentations unifiées reste tout de même très pauvre. Le but de cette étude était d'évaluer si le processus d'unification lui-même (autrement dit, la capacité de création d'un tout intégré) est altéré dans la maladie d'Alzheimer, ou si ce déclin des performances est dû à une altération mnésique globale touchant tous les types de représentations, les associations non-unifiées et unifiées. Nous avons évalué cette hypothèse chez quinze patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade léger ainsi que chez vingt participants contrôle. Afin d'estimer l'intégrité du processus d'unification, nous avons modulé la demande pesant sur ce dernier à l'aide d'images soit intactes, soit fragmentées en deux parties, soit fragmentées en quatre parties. Les participants devaient unifier les images afin d'identifier les objets représentés et de répondre à la question "cet objet pourrait-il entrer dans un boîte à chaussures?". Dans un test de reconnaissance ultérieur, les participants devaient déterminer si les images présentées avaient été vues lors de la phase d'étude ou non. Les analyses menées sur la performance en reconnaissance des participants ont mis en évidence une interaction significative entre le groupe expérimental et le niveau de fragmentation des images à l'encodage, indiquant un déclin de la performance de reconnaissance des patients en comparaison des participants contrôle avec l'augmentation du nombre de fragments des images à l'encodage. Ces résultats suggèrent une altération des processus perceptifs d'organisation visuelle dans la maladie d'Alzheimer.